

**T. C. İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI**

**ANABİLİM DALI**

**Romatoid Artritli Hastalarda Serum TWEAK,  
CD163 ve Fn14 Düzeyleri İle Subklinik  
Ateroskleroz İlişkisi**

**Dr. Mehtap ÜÇER**

**UZMANLIK TEZİ**



**İSTANBUL-2016**



**T. C. İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI**

**ANABİLİM DALI**

**Romatoid Artritli Hastalarda Serum TWEAK,  
CD163 ve Fn14 Düzeyleri İle Subklinik  
Ateroskleroz İlişkisi**

**Dr. Mehtap ÜÇER**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Neslihan YILMAZ**

**İSTANBUL-2016**

## BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam sonucunda oluşturulduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynak listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve yazım haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Mehtap ÜÇER



## TEŞEKKÜR

Birlikte çalışmaktan feyz aldığım, öğrenim hayatım boyunca bu günlere gelmemde emeği geçen, bilgi ve tecrübelerinden daima faydalanmak isteyeceğim çok değerli hocalarım Prof. Dr. Aslı Çurgunlu, Prof. Dr. Levent Erdem, Prof. Dr. Tevfik Ecdar ve Prof. Dr. Aydın Tunçkale, Prof. Dr. Şule Yavuz, Prof. Dr. Mutlu Arat'a, Prof. Dr. Reyhan Küçükkaya, Prof. Dr. Murat Akyıldız, Doç. Dr. Pınar Seymen, Doç. Dr. Sinan Tanyolaç, Uzm. Dr. Yonca Çağatay, Prof. Dr. Betül Uğur Altun, Prof. Dr. Gökhan Demir, Prof. Dr. Süheyla Apaydın'a,

Hem eğitim hayatımda, hem de tezimin her aşamasında yanımda olan, yoğun ilgi, bilgi, desteğini ve sabrını benden esirgemeyen sevgili hocam Doç. Dr. Neslihan Yılmaz'a,

Tez çalışmalarımın gerçekleşmesi sırasında bana yardımcı ve desteği olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Betül Cengiz Elçioğlu, Yrd. Doç. Dr. Taylan Şahin'e,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma ve uzmanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım bütün ekip arkadaşlarıma,

Beni her zaman destekleyen ve hep yanımda olan başta canım annem Ayşe Yavuz ve canım babam Mustafa Yavuz olmak üzere tüm aileme, canım eşim Dr. Melih Üçer ve canım kızım Ayça Üçer'e,

Sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımla...

Dr. Mehtap Üçer, 2016

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
BEYAN.....	IV
TEŞEKKÜR.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VIII
TABLOLAR DİZİNİ.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
ÖZET.....	XI
SUMMARY.....	XIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ROMATOİD ARTRİT.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji.....	3
2.1.2.1. Genetik.....	4
2.1.2.2. Çevresel Faktörler.....	4
2.1.3. Patogenez.....	5
2.1.4. Klinik Belirtiler.....	5
2.1.4.1. Eklem Bulguları.....	6
2.1.4.2. Eklem Dışı Bulgular.....	7
2.1.5. Laboratuvar.....	8
2.1.6. Oto antikorlar.....	9
2.1.7. Radyoloji.....	10
2.1.8. Tanı-Sınıflama.....	10

2.1.9. Tedavi .....	11
2.1.9.1 Non-Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar .....	12
2.1.9.2. Kortikosteroid .....	12
2.1.9.3. Sentetik Hastalık Modifiye Edici İlaçlar .....	13
2.1.9.4. Biyolojik Hastalık Modifiye Edici İlaçlar.....	15
2.2. ROMATOİD ARTRİT VE ATEROSKLEROZ .....	17
2.2.1 Ateroskleroz Patogenezi .....	17
2.2.2. Aterosklerozun Değerlendirilmesi .....	22
2.2.2.1. Aortik Elastikiyet, Gerilim ve Sertlik.....	22
2.2.2.2. Karotis İntima Media Kalınlığı .....	23
2.3. TWEAK .....	23
2.4. Fn14.....	26
2.5. CD 163 .....	29
3. MATERYAL ve METOD.....	31
3.1. Hasta-Kontrol Grupları .....	31
3.2. Dataların Toplanması.....	32
3.3. Venöz Kan Örneklerinin Toplanması .....	33
3.4. Ekokardiyografi Metod.....	33
3.5. Aortik Elastisite Parametrelerinin Hesaplanması .....	34
3.6. Karotis İntima Media Kalınlığının Değerlendirilmesi.....	34
3.7. Kan Örneklerinin Laboratuvar Değerlendirmeleri .....	35
3.8. İstatistik.....	35
4. SONUÇLAR .....	36
5. TARTIŞMA .....	44
6. KAYNAKLAR .....	48

## SİMGE ve KISALTMALAR

ACR: Amerikan Romatoloji Derneği (*American College of Rheumatology*)

Anti-CCP: Anti siklik sitrölinli peptid

ASAS: Assessment of SpondyloArthritis international Society

CRP: C-reaktif Protein

DAS28: Disease Aktivite Skoru

DM: Diyabetes Mellitus

DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug

EULAR: European League Against Rheumatism

HL: Hiperlipidemi

HT: Hipertansiyon

KAH: Koroner arter hastalığı

KİMK: Karotis intima-media kalınlığı

KVH: Kardiyo-vasküler hastalık

MS: Multiple skleroz

MTX: Metotreksat

NSAİİ: Non steroid anti inflamatuvar ilaç

RA: Romatoid artrit

RF: Romatoid Faktör

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SpA: Spondiloartrit

SSc: Sistemik skleroz



## TABLolar LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Romatoid faktör yüksekliğine neden olan durumlar .....	9
Tablo 2: ACR 2010 romatoid artrit tanı kriterleri .....	11
Tablo 3: Ateroskleroz risk faktörleri.....	19
Tablo 4: Serum sTWEAK arttıran ve azaltan sebepler .....	25
Tablo 5: Demografik veriler.....	37
Tablo 6: sTWEAK, sFn14 ve sCD163 sonuçları.....	40
Tablo 7: KİMK, aortik sertlik, aortik gerilim ve aortik elastikiyet sonuçları ...	41

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Romatoid artrit ve ateroskleroz patogenezinin ortak yönleri.....	20
Şekil 2: Romatoid artritte ateroskleroz patogenezi .....	21
Şekil 3: TWEAK memrana bağlı ve çözünebilir formu yapısı .....	24
Şekil 4: Fn14 memrana bağlı ve çözünebilir formu yapısı .....	26
Şekil 5: TWEAK/Fn14 etkileşiminin sonuçları .....	27
Şekil 6: Ateroskleroz patogenezinde TWEAK/Fn14 etkileşiminin rolü.....	28
Şekil 7: CD163 reseptörü ve fonksiyonları .....	30

Şekil 8: Serum sTWEAK düzeyleri dağılımı.....	38
Şekil 9: Serum sFn14 düzeyleri dağılımı.....	39
Şekil 10: Serum CD163 düzeyleri dağılımı .....	40
Şekil 11: Karotis İntima-media kalınlığı, aortik sertlik, aortik gerilim ve aortik elastikiyet dağılımları.....	42



## ÖZET

Romatoid artrit (RA) etiyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. RA'da koroner arter hastalığı riskinin genel popülasyona göre arttığı ve klinik bulgu vermeden yıllar önce başladığı bilinmektedir. Ateroskleroz riskindeki bu artışın her iki hastalığın patogenezinde ortak rol oynayan inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

TWEAK, doku yapım-yıkımının düzenlenmesi, anjiogenez ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımının uyarılması gibi çeşitli işlevleri bulunan TNF ailesinden, tip 2 transmembran glikoprotein yapısında bir sitokindir. Ateroskleroz patogenezinde TWEAK'ın Fn14 reseptörü ile etkileşiminin rol aldığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada; RA hastalarında serumda TWEAK ve reseptörlerinin (Fn14 ile CD163) düzeylerini değerlendirmek ve vasküler hasar ile ilişkisini saptamak amaçlanmıştır. Çalışmaya; 100 RA hastası ile kontrol grubu olarak yaş ve cins uyumlu 50 spondiloartrit (SpA) hastası ve 50 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Hasta ve kontrollerin serum örneklerinde çözünebilir TWEAK, CD163 ve Fn14 düzeyleri ELISA yöntemi ile tespit edilmiştir. Ateroskleroz değerlendirmesi için ekokardiyografi ile karotis intima-media kalınlığı (KİMK), aortik gerilim, sertlik ve elastikiyet parametreleri ölçümlenmiştir.

RA hastalarında, SpA ve sağlıklı kontrollere göre serum TWEAK düzeyleri belirgin derecede düşük ( $p=0.05$ ), Fn14 düzeyleri ise belirgin derecede yüksek ( $p<0.01$ ) bulunmuştur. Aynı zamanda biyolojik tedavi alan ve seropozitif olan RA hastalarında Fn14 düzeyleri daha yüksek bulunmuş ve hastalık süresi ile pozitif yönde korele olduğu görülmüştür ( $r=0.38$ ,  $p<0.01$ ). CD163 düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Kardiyovasküler ölçümlerde, KİMK'na göre gruplar arasında fark görülmezken, RA hastalarında sağlıklı kontrollere göre aortik sertliğin daha yüksek ( $p=0.03$ ), aortik gerilimin ve elastikiyetin ise daha düşük olduğu (sırasıyla  $p=0.03$  ve  $p=0.02$ ) görülmüştür. Çok değişkenli analizlerde kardiyovasküler parametreler ile sadece yaş arasında bağıntı olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak; RA hastalarında subklinik aterosklerozun arttığı gösterilmiş ve serumda vasküler hasarın varlığını destekleyen bulgu olarak TWEAK düzeylerinin düştüğü, Fn14 düzeylerinin ise azaldığı ortaya koyulmuştur. Bu biyobelirteçlerin RA hastalarında ateroskleroz ile ilişkisini ortaya koymaya yönelik daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## SUMMARY

### Association Between Subclinical Atherosclerosis and Serum TWEAK, CD163, Fn14 Levels in Rheumatoid Arthritis Patients

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic, inflammatory disease with unknown etiology. Coronary artery disease (CAD) is known to increase in RA patients and starts years before clinical symptom release. The increase cardiovascular risk is driven by inflammation that is common pathway in both disease.

TWEAK is a type 2 transmembrane glycoprotein of TNF family that has multiple functions such as angiogenesis, regulation of tissue production-destruction, proinflammatory cytokine release. TWEAK and Fn14 receptor interaction has an important role in pathogenesis of atherosclerosis.

The aim of our study was to evaluate subclinical atherosclerosis and its association with serum sTWEAK, Fn14 and CD163 levels in RA patients. One hundred RA patients, 50 SpA patients and 50 healthy volunteers were included for this study. Serum soluble TWEAK, CD163 and Fn14 levels were measured by ELISA technique. Subclinical atherosclerosis was evaluated by measuring carotis intima media thickness (cIMT), aortic strain, stiffness and elasticity.

At the end of the study, TWEAK levels were found significantly lower ( $p=0.05$ ), and Fn14 levels were significantly higher ( $p<0.01$ ) in RA patients compare to both control groups. In addition Fn14 levels were higher in RA patients with biological drug users and seropositive subgroup. Fn14 levels were correlated with disease duration ( $r=0.38$ ,  $p<0.01$ ). CD163 levels were similar in all groups. Although there was not any difference in cIMT measurements among groups, aortic stiffness was increased ( $p=0.03$ ), aortic strain and elasticity were decreased ( $p=0.03$ ,  $p=0.02$ ) in RA patients compare to healthy controls. Multivariate analysis shows that, cardiovascular parameters was only associated with age.

In conclusion; we noted increased subclinical atherosclerosis in RA patients. Also we demonstrated, lower serum sTWEAK with higher serum Fn14 levels in RA patients which support vascular damage. However, more studies are needed to demonstrate association between atherosclerosis and these biomarkers in RA patients.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Romatoid artrit (RA), primer olarak sinoviyal dokuları hedef alan, etyolojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Sistemik bir hastalık olması nedeni ile eklemler dışında çeşitli organları etkileyebilmektedir. RA'nın doğrudan kardiyak tutulumu klinikte nadir görülen bir durum olmakla beraber, yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskinde artış olduğu gösterilmiştir (2,3). RA'daki artmış kardiyovasküler hastalık riskinin her ikisinin de patogenezinde ortak rol oynayan inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1).

Ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskinin saptanmasında, karotis doppler ultrasonografi ve ekokardiyografi yöntemleri ile karotis intima-media kalınlığı ölçümü, aortik sertlik, gerilim ve elastikiyet hesaplanması değerli bir non-invaziv metod olarak kabul edilmektedir. Çalışmalarda RA hastalarında karotis intima-media kalınlığı artışının, aktif hastalık, artmış inflamatuvar belirteçler ve anti-CCP pozitifliği gibi kardiyovasküler riski arttıran etkenler ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (4).

Son yıllarda inflamasyon ve ateroskleroz patogenezindeki önemi ortaya koyulan TWEAK (tumour necrosis faktör like weak inducer of apoptosis) molekülü, TNF (tümör nekrozis faktör) ailesinden tip 2 transmembran glikoproteinidir (5). TWEAK'in hücre büyümesinin uyarılması, angiogenez, doku yapım-yıkımının düzenlenmesi, matriks metalloproteinazları (MMP1), IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımının uyarılması gibi çeşitli işlevleri mevcuttur (6). Aynı zamanda RA, lupus ve multiple skleroz gibi çeşitli otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalığın patogenezinde düzenleyici rol oynadığı bilinmektedir (7). TWEAK etkisini iki reseptör üzerinden göstermektedir. Bunlardan ilk tanımlanmış olanı, sağlıklı dokuda neredeyse tespit edilemeyecek düzeyde olan, ancak ateroskleroz gibi oluşacak bir hasar sonucunda makrofaj tarafından salgılanan Fn14 reseptörüdür (8). İkinci reseptör ise TWEAK çöpçü reseptörü olarak görev yapan CD163 reseptörüdür ve monosit yada makrofajlar tarafından salgılanmaktadır (9, 10).

Ateroskleroz patogenezinde göz atıldığında inflamasyon, endotel proliferasyonu, migrasyon, tromboz ve anjiogenez gibi çeşitli aşamalarda TWEAK/Fn14 etkileşiminin rol aldığı görülmektedir (11-14). Aynı zamanda, CD163 molekülünün de hemoglobin- haptoglobulin kompleksine bağlanmak suretiyle hemorajik ateroskleroz plaklarına alınmakta olduğu ve ateroskleroz ile ilişkili olarak serumda yükseldiği gösterilmiştir (15,16).

TWEAK'in ateroskleroz patogenezinde önemli bir rol oynadığının ortaya konulmuş olması nedeniyle, teorik olarak kardiyovasküler hastalıklarda serum TWEAK düzeyinin yüksek olması beklenir. Buna karşılık, koroner arter hastalığı ve karotis aterosklerozu gibi kardiyovasküler hastalık durumlarında, kronik böbrek yetmezliğinde ve diyabette serum TWEAK düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (8, 17, 18). Bunun nedeni olarak çözünebilir TWEAK'in damar hasarı ile serumda yükselen Fn14 reseptörü veya çöpçü reseptör olan CD163 ile bağlanarak azaldığı düşünülmektedir.

Son yıllarda literatürde RA hastalarında serum TWEAK düzeylerinde artma ve pek çok farklı hastalıkta ateroskleroz ile TWEAK düzeylerinde azalma olduğuna dair çok sayıda yayın yer almaktadır. Ancak, literatürde RA hastalarında TWEAK düzeyleri ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle yapmayı planladığımız çalışmanın amacı; romatoid artrit hastalarında kardiyovasküler risk ile serum TWEAK ve onun çözünebilir reseptörleri olan CD163 ve Fn14 düzeyleri arasında ilişki varlığını ortaya koymaktır. Bu amaçla, romatoid artrit hastalarının serum örneklerinde çözünebilir TWEAK, CD163 ve Fn14 düzeyinin tespiti ve beraberinde ateroskleroz varlığını ortaya koymak amacıyla karotis doppler ultrasonografisi ile karotis intima-media kalınlığı, ekokardiyografik ölçümler ile aortik sertlik, gerilim ve elastikiyet hesaplanması hedeflenmiştir. Çalışmaya bilinen kardiyovasküler hastalığı (geçirilmiş miyokard enfarktüsü, iskemik serebrovasküler olay ya da periferik arter hastalığı) ya da artmış ateroskleroz ile ilişkili olduğu bilinen diyabetes mellitus hastaları dahil edilmemiştir. Sonuçların sağlıklı gönüllülerle ve hasta kontrol grubu olarak başka bir kronik inflamatuvar hastalık olan spondiloartrit hastaları ile karşılaştırılması yapılmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. ROMATOİD ARTRİT**

Romatoid artrit (RA) tipik olarak simetrik poliartrit ile kendisini gösteren, beraberinde birçok doku ve organ tutulumuna sebep olabilen kronik seyirli, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (19)

#### **2.1.1. Epidemiyoloji:**

Genel popülasyonda RA görülme sıklığı %0.5-1 oranında bildirilmiş olup, etnik gruplara göre değişkenlik göstermektedir. En sık 35-50 yaşları arasında başlamakta ve kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha sık görülmektedir (20-24).

#### **2.1.2. Etiyoloji:**

RA'nın nedeni tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, genetik ve çevresel bazı faktörlerin hastalık gelişiminde rol oynadığı bilinmekte, bu faktörler aynı zamanda hastalığın seyrini ve şiddetini belirlemektedir (19). Çevresel faktörler dışında cinsiyet ve hormonal etkiler de RA gelişiminde rol oynamaktadır. RA, kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 3 kat fazla görülmekte ve hastalık en fazla post-partum ve perimenopozal dönemde ortaya çıkmaktadır. Erken menarş ve düzensiz menstrüel siklus öyküsü olanlarda riskin arttığı, oral kontraseptif kullananlarda ise azaldığı bilinmektedir. Bu veriler hormonal etkilerin hastalığın gelişimindeki rolünü ortaya koymaktadır (25-27).



Ayrıca gebeliğin RA aktivitesinde azalmaya neden olduğu ve bundan gebelikte arttığı bilinen IL-10, TGF- $\beta$  ve alfa fetoprotein'inin sorumlu olduğu düşünülmektedir (28, 29).

#### **2.1.2.1. Genetik:**

MHC (major histokompatibilite kompleksi) bir hücre yüzey molekülüdür ve insanda ilk olarak lökositlerde tanımlandığı için insan lökosit antijeni (Human Leukocyte Antigen, HLA) olarak isimlendirilmiştir. RA etyolojisinde özellikle HLA-DR'nin önemli bir role sahip olduğu 1970'li yıllarda saptanmış, özellikle de HLA-DR4'ün HLA-DRB1\*0101, \*0102, \*0401, \*0404, \*0405, \*0408, \*1001 ve \*1402 allelleri ile hastalık ortaya çıkışı ve şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (30).

#### **2.1.2.2. Çevresel faktörler:**

RA gelişiminde rol oynadığı düşünülen çevresel faktörler arasında enfeksiyon, sigara, kahve, eğitim düzeyi, vücut kitle indeksi (VKİ) sayılabilir. RA etyolojisinde sigara en önemli çevresel risk faktörü olarak bilinmektedir. Sigara kullanımının seropozitiflerde ve kadınlarda hastalığın aşikar hale gelişini hızlandırdığı ve daha ciddi seyretmesine neden olduğu saptanmıştır (25,31). Bunun dışında kahve tüketiminin RA ortaya çıkışını arttırdığına dair yayınlar bulunmaktadır (32). Enfeksiyöz etkenler açısından bakıldığında, bazı bakterilerin (mikoplazma, mikobakteri, enterik bakteriler) ve virüslerin (parvovirüs B19, retrovirüs, Epstein-Barr Virüs) gerek direkt sinoviyal enfeksiyona sebep olarak, gerekse süperantijen ve moleküler taklit mekanizmaları ile RA etyolojisinde rol oynayabileceği saptanmıştır (33-37). Bunların dışında düşük eğitim düzeyi ile hastalık mortalite ve morbiditesi doğrusal bir ilişki göstermektedir (38). Ayrıca, VKİ'ndeki artışın RA riskini arttırdığı gösterilmiştir (39).

### **2.1.3. Patogenez:**

RA patogenezinde hem hüresel hem de humoral immüitenin etkili olduğu bilinmekte ancak başlatıcı faktörün ne olduğu henüz tam olarak açıklanamamaktadır. RA'da ilk olarak, sinoviyum T ve B lenfositler, monosit, nötrofil ve mast hücreleri tarafından infiltre olmakta ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı görölmektedir. T lenfositlerden özellikle IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-17 salınımı olmaktadır (40). IL-17 otoimmünitede en önemli rol oynayan sitokinlerden birisidir, IL-17 uyarımı ile fibroblast benzeri sinovisitlerin ve makrofajların aktivasyonu sonucunda çeşitli sitokinlerin (özellikle TNF- $\alpha$  ve IL-1) salınımı olmakta ve inflamasyon başlamaktadır (41). Ayrıca B lenfositlerin aktivasyonu ile antikor oluşumu (RF ve Anti-CCP) ve sitokin salınımı (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10) salınımı gerçekleşmektedir. Sonuç olarak, sinoviyal dokunun inflamatuvar hücreler ile infiltrasyonu, salgılanan sitokinlerin etkisi ile hipertrofisi ve inflamatuvar hadisenin devamı ile kıkırdak içine uzanan pannus dokusu oluşmakta; kıkırdak, kemik ve eklem erozyonuna, deformasyona ve uzun dönemde fonksiyon kaybına neden olmaktadır (40).

### **2.1.4 Klinik Belirtiler:**

RA başlıca küçük ve orta büyüklükteki eklemleri etkilemektedir. Hastaların %55-65'inde haftalardan aylara uzanan kronik bir başlangıç, %8-15'inde günler içinde ortaya çıkan akut başlangıç, %15-20'sinde ise günler ile haftalar süren başlangıç (intermediate başlangıç) görölmektedir (42). Başlangıç semptomları eklem tutulumu dışında, sistemik belirtiler (ateş, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, yaygın kas iskelet ağrıları) şeklinde olabilmektedir.

#### 2.1.4.1. Eklem Bulguları:

RA eklem tutulumu klasik olarak simetrik, poliartiküler ve deformasyon yapıcı niteliktedir. Tutulan eklemlerde ağrı, şişlik, ısı artışı, bir saatten fazla süren sabah tutukluğu ve fonksiyon kaybı ortaya çıkabilmektedir. Bulgular tüm eklemlerde görülebilmekle birlikte en sık; el bileği, el metokarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PİF), ayak metotarsofalangeal (MTF), diz ve dirsek eklemlerinin tutulumu görülmektedir. Distal interfalangeal (DİF), vertebral kolon ve sakroiliak eklemlerde ise tutulum oldukça nadirdir (43).

**Eller:** RA'da ellerde en sık 2. ve 3. MKF ve PİF eklemlerini etkiler. DİF eklemlerin tutulumu neredeyse hiç görülmemektedir. Hastalığın erken döneminde görülen tenosinovit, ekstansör tendonları etkilediğinde el sırtında şişliğe, fleksör tendonları etkilediğinde tetik parmak bulgusuna neden olabilmektedir. Hastalığın geç dönemlerinde; ulnar deviasyon (MKF eklemlerde subluksasyon), kuğu boynu deformitesi (PİF hiperekstansiyon, DİF eklemlerde hiperfleksiyon), düğme iliği deformitesi ve başparmakta Z deformitesi (PİF fleksiyon, DİF eklemlerde hiperekstansiyon) görülebilmektedir (44).

**El bileği:** El bileğinde aktif sinovit sonrasında ileri derecede kıkırdak hasarı ve buna bağlı olarak ekstansiyon hareketinin kaybı gözlenebilmektedir. Aynı zamanda basınç artışına bağlı olarak median ve ulnar sinir nöropatisi gelişebilmektedir (45).

**Dirsekler:** Dirsek tutulumunda sinovite bağlı erken dönemde şişlik ve bursit, geç dönemde ise ekstansiyon kısıtlılığı gelişebilmektedir. Aynı zamanda dirsekler romatoid nodüllerin en sık yerleştiği yerlerdir (46).

**Dizler:** RA tüm eklem yüzeyini etkiler, bu sebeple dizlerin hem medial hem de lateral kompartmanını etkiler ve bu durum osteoartrit ile ayırımını sağlamaktadır. Dizde eklem sıvısında aşırı artış baker kisti (popliteal kist) oluşumuna neden olabilmektedir. Bu kistler damar ve sinir basısına neden olabileceği gibi rüptürü sonucunda şiddetli ağrı ve şişliğe sebep olabilmektedir (47).

**Ayaklar:** En sık MTF eklem tutulumu izlenmektedir. Sinovit nedeni ile tarsal tünelde sinir sıkışmasına bağlı nöropati ve ilerleyen evrelerinde subluksasyonlara bağlı yürüme bozuklukları izlenebilmektedir (48).

**Vertebra:** Genellikle C1-2 seviyesinde servikal omurga tutulumu ile sınırlıdır. Servikal vertebrada tutulumu ile oluşabilecek subluksasyon çeşitli nörolojik komplikasyonlara neden olabilmektedir. Dorsal ve lomber vertebra tutulumu görülmemektedir (49).

#### **2.1.4.2. Eklem Dışı Bulgular:**

RA sistemik inflamatuvar bir hastalık olması nedeni ile hastaların yaklaşık %50'sinde hastalık süresince herhangi bir zamanda eklem dışı bulgular görülebilmektedir. En sık ekstraartiküler bulgu olarak halsizlik, subfebril ateş ve kilo kaybı görülmektedir (19). Seropozitiflik ve sigara içiciliği eklem dışı bulguların eşlik etme oranını arttıran nedenler olarak bilinmektedir (50).

**Romatoid Nodül:** Hastaların %20-35'inde ve romatoid faktör (RF) pozitif olanlarda ortaya çıkmaktadır. En sık görülen deri bulgusudur. Sıklıkla basınç altında kalan ve travmaya uğrayan (dirsekler, aşil tendonu, sakral ve occipital bölge gibi) yerlerde subkutan yerleşebildiği gibi, nadiren visseral (akciğer, sklera, meninks, larinks, kalp gibi) yerleşim gösterebilmektedir. Seropozitif hastalarda daha sık ortaya çıkmakta ve klinikte hastalığın aktivitesini ve şiddetini yansıtmaktadır (51). Romatoid nodüller genellikle hastalığın tedavisi ile gerilemektedir, ancak tam olarak bilinmeyen bir nedenle metotreksat (MTX) tedavisi sonrasında sayı ve büyüklüklerinde artış izlenebilmektedir (28).

**Kalp:** RA'da en sık görülen kardiyak bulgu perikardittir ve hastaların yaklaşık 1/3'ünde plevral efüzyon saptanabilmektedir (52). Aynı zamanda myokardite, ileti problemlerine (fibrozis ve romatoid nodüller nedeni ile) ve koroner arterde vaskülitte neden olabilmektedir (53,54).

**Akciğer:** Akciğer tutulumu en sık plörezi şeklinde görülmekte, bunun dışında nodüler akciğer hastalığı (Caplan's sendrom), diffüz interstisyel fibrozis, pulmoner hipertansiyon, bronşiolit ve küçük hava yolu hastalığına neden olabilmektedir (55-57).

**Göz:** Kuru göz (%10-15), sklerit, episklerit ve skleromalazi RA'da görülen en sık göz bulgularıdır (58).

**Renal:** Renal tutulum nadir görülmekle birlikte uzun süreli hastalık durumunda amiloidoz ortaya çıkabilmektedir (59).

**Vaskülit:** RA küçük damarlarda panarterite neden olabilmektedir. Yüksek RF titresi, ekstraartiküler tutulumu, subkutan nodülleri, eklem erozyonları olanlarda ve erkek hastalarda daha sık ortaya çıktığı bilinmektedir (61). Vaskülitin klinik bulguları splinter hemorajiden gangrene kadar değişkenlik göstermektedir (62).

**Kanser:** RA'da malignite riskinde (lenfoma, akciğer kanseri (interstisyel akciğer hastalığı zemininde) ve gastrointestinal kanser) artış görülmektedir (60).

### 2.1.5. Laboratuvar:

RA'da laboratuvar bulguları kronik inflamasyona bağlı olarak ortaya çıkan değişikliklerdir. Karşılaşılan en tipik laboratuvar bulgusu akut faz yanıtı (eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP)) yüksekliğidir ve buna trombositoz, lökositoz, anemi, serum demir düşüklüğü ve serum ferritin yüksekliği eşlik edebilmektedir (19).

ESR ve CRP düzeyleri hastalık aktivitesi, prognoz ve mortalite ile uyumlu bir seyir göstermekle birlikte; fibrinojen, serum amiloid A ve haptoglobulin de hastalık aktivitesini gösteren diğer akut faz reaktanlarıdır (63). RA'da en sık karşılaşılan hematolojik bozukluk ılımlı normokrom normositer anemidir. Bu tablo sıklıkla kronik hastalık anemisine bağlı olmakla birlikte, demir eksikliği anemisi, folik asit ve vitamin B12 eksikliğide eşlik edebilmektedir (64). Aneminin nadir görülen diğer

nedenleri arasında, inefektif eritropoez ve immunsüperif ilaçların kemik iliğini baskılaması sayılabilmektedir (50).

### 2.1.6. Otoantikörler

**Romatoid Faktör (RF):** IgG'nin Fc parçasına karşı gelişmiş bir otoantikördür. Bu antikörler genellikle IgM yapısındadır ancak IgG-RF ve IgA-RF şeklinde de olabilmektedir. RA'lı hastaların %80'inde pozitif olarak saptanmaktadır, ancak özgünlüğü düşük (özgünlük 79%, duyarlılık 70-80%) bir antikör olup RA dışında pek çok durumda pozitif saptanabilmektedir (28) (tablo 1).

**Tablo 1:** RF yüksekliğine sebep olan durumlar (65).

	<b>Hastalık</b>
Romatolojik hastalıklar	RA, Sistemik Lupus Eritematozus, Skleroderma, Miks Bağ Doku Hastalığı, Sjögren Sendromu
Viral Enfeksiyonlar	Edinilmiş İmmünyetmezlik Sendromu, Mononükleozis, Hepatit, influenza...
Parazit Enfeksiyonları	Tripanozomiazis, Kala-azar, Malarya, Şistozomiazis, Filariiazis...
Kronik Bakteriyel Enfeksiyonlar	Tüberküloz, Lepra, Sifiliz, Brusella, Salmonella, Subakut Bakteriyel Endokardit
Neoplazi	Radyoterapi veya Kemoterapi sonrası
Diğer hiperglobulinemik durumlar	Hipergamaglobulinemik purpura, Krioglobulinemi, Kronik karaciğer hastalıkları, Sarkoma, Kronik pulmoner hastalıklar

**Anti-Sitrik sitrillenmiş peptid (Anti-CCP):** RA'da saptandığında özgünlüğü daha yüksek olan otoantikördür. Hastalık prognozu ve eklem hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Anti-CCP testinin özgünlüğünün %98, duyarlılığının da %68-75 olduğu bildirilmiştir (66).

### 2.1.7. Radyoloji

**Direkt radyografi (X-ray):** Özellikle el, el bileği ve ayak kemiklerinde oluşan erozyonların takibinde önemli bir yöntem olarak tercih edilmektedir. Ancak erken dönem bulguları saptamada duyarlılığı düşük bir yöntemdir (19). Hastalığın erken döneminde; yumuşak doku şişliği, periartiküler osteoporoz, eklem aralığında daralma (akut dönemde efüzyona bağlı bir genişlemede olabilir), erozyonlar ve psödokistler görülebilmekte; geç dönemde eklem yüzeyinde düzensizlik, sublüksasyon, lüksasyon, ankiloz, genel osteoporoz ve eklem deformiteleri izlenebilmektedir (67,68).

**Ultrasonografi (USG):** Son yıllarda romatoloji pratiğinde kullanımı giderek artan power doppler USG incelemeleri; erken dönem sinoviti ve erozyonları saptamada oldukça etkilidir. Aynı zamanda hastalık aktivitesinin ve tedavinin takibinde de yol gösterici olmaktadır (69).

**Manyetik Rezonans (MR):** Hastalığın erken tanısı için önemli bir yöntemdir. Sinovit, kemik iliği ödemi ve erken dönem kemik erozyonları MR ile saptanabilmektedir (70).

### 2.1.8. Tanı-sınıflama

RA klinik olarak oldukça farklı başlangıç Őekilleri sergilemektedir. Bazı hastalarda aylar süren yavaş başlangıç ile ortaya çıkmakta, bazı hastalarda ise haftalar hatta günler içinde gürültü bir tablo ile kendisini göstermektedir. Uzun dönemde tutulan eklemlerde erozyonlara ve deformasyonlara sebep olması nedeni ile erken dönemde klinik tanı ve tedaviye başlama oldukça önemlidir. RA tanısında klinik bulgular yanı sıra laboratuvar ve gerekirse radyolojik tetkiklerden yararlanılmaktadır.

RA tanısını koymada ilk kriterler 1958 yılında American College of Rheumatology (Amerikan Romatizma Derneği, ACR) tarafından belirlenmiş, 1987 yılında gözden geçirilmiş, 2010 yılında erken dönem hastalığın tanısında yetersiz olması sebebi ile yeniden düzenlenmiştir (tablo 2).

**Tablo 2:** 2010 ACR 2010 Romatoid Artrit tanı kriterleri (71).

Eklem tutulumu *	1 büyük eklem	0
	2-10 büyük eklem	1
	1-3 küçük eklem	2
	4-10 küçük eklem	3
	>10 küçük eklem	5
Seroloji **	RF ve anti CCP negative	0
	RF ve anti CCP düşük pozitif	2
	RF ve anti CCP yüksek pozitif	3
Akut faz reaktanları	ESH ve CRP normal	0
	ESH veya CRP yüksek	1
Semptom süresi	< 6 hafta	0
	≥6 hafta	1

(Skor ≥6 RA tanısı için anlamlıdır.)

\*DİF, 1. Karpometokarpal (KMK) ve 1. MKF dahil edilmemiştir. Küçük eklemler: MKF, PİF, 2-5 MTF, el bileği, ve başparmak İF eklemi; Büyük eklemler: Kalça, omuz, dirsek, diz, ayak bileğidir.

\*\*Zayıf pozitif: < 3x laboratuvar üst sınırı; Kuvvetli pozitif:> 3x laboratuvar üst sınırı)

### 2.1.9. Tedavi:

Romatoid artrit tedavinin amacı; hastaların ağrı, hareket kısıtlılığı gibi yakınmalarını azaltmak/ortadan kaldırmak, yaşam kalitesini arttırmak, eklem harabiyetini ve diğer komplikasyonları önlemektir.

RA tedavisinde kullanılan ilaçlar başlıca 4 sınıfta incelenebilir;

1-Nonsteroid anti- inflamatuvar ilaçlar

2-Kortikosteroidler



3-Sentetik hastalık modifiye edici ajanlar

4-Biyolojik hastalık modifiye edici ajanlar

RA'da morbiditenin en önemli sebebi olan eklem erozyonu ve deformiteler büyük oranda geri dönüşümsüz olup, hastalığın erken döneminde başlamakta ve ilk iki yıl içinde %80 radyolojik olarak saptanabilecek duruma gelmektedir (72). Bu nedenle, RA düşünülen hastalarda tedavi ilk 3 aydaki "pencere dönemi" diye tabir edilen dönemde başlanmalı, sıkı takip yapılmalı ve maksimum 6 aya kadar düşük hastalık aktivitesi veya remisyon amaçlanmalıdır (73).

#### **2.1.9.1. Non Steroid Anti-inflamatuvar İlaçlar (NSAİİ):**

RA semptomatik tedavisinde eklem ağrısı ve şişliğini azaltmak, sabah tutukluğunu gidermek amacıyla kullanılmaktadırlar. Bu ajanların analjezik ve antiinflamatuvar özellikleri vardır. Ancak hastalığın seyrini ve eklem destrüksiyonunu önleyemezler, bu nedenle tedavide tek başlarına kullanılmaları önerilmemektedir (74). Özellikle; yaşlılarda, gebelerde, antikoagülan tedavisi alanlarda, bilinen gastrointestinal sorunu, trombosit sayı ve fonksiyon bozukluğu, kalp, karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda kullanımından kaçınılmalıdır (75).

#### **2.1.9.2. Kortikosteroidler (KS)**

Günlük düşük doz oral KS kullanımının kısa dönemde semptomları (ağrı, şişlik, tutukluk) kontrol altına almada, uzun dönemde ise radyolojik olarak eklem hasarını yavaşlatmada katkısı olduğu bilinmektedir (76, 77). NSAİİ kullanımından kaçınılması gereken durumlarda, semptomatik tedavide daha güvenlidirler (50). Eklem bulgularının fazla olduğu hastalarda hastalık modifiye edici ajanların etkisi başlayıncaya kadar bir köprü tedavisi olarak kullanılmalı ve RA'nın uzun tedavi sürecinde doz azaltılması/kesilmesi planlanmalıdır. Genel olarak düşük doz kortikosteroidler (günlük 10 mg prednizolon ve altında dozlar) hastaların %30-60'ında kullanılmaktadır. Organ tutulumlarında ve vaskülit ile presente olan

hastalıkta yüksek dozlarda KS kullanımı gerekebilmektedir (78). KS'lerin kullanımını kısıtlayan durum doza bağımlı yan etkileridir (deride incelleme, katarakt, osteoporoz, hipertansiyon, kan şekeri regülasyonunda bozulma, hiperlipidemi, hirsütizm...vb) ve gūnaşırı tedavinin tercih edilmesi ile azaltılabileceği düşünölmektedir (79).

### 2.1.9.3. Sentetik Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar:

RA tedavisinin temelini hastalık modifiye edici ilaçlar (Disease Modifying Antirheumatic Drug = DMARD) oluşturmaktadır. Bu ilaçlar, eklem hasarını azaltma/önleme ve sonucunda eklem bütünlüğünü ve fonksiyonunu koruyabilme özelliğine sahiptirler. Net etkilerinin görölebilmesi için 2-6 aylık sürenin geçmesi gerekmektedir. RA'da erozyonlar ve kalıcı eklem hasarı özellikle hastalığın erken döneminde gerçekleştiği için, yeni tanı alan RA'ların tümüne tanı konduktan sonra en kısa sürede ve hala aktif olan geç dönemdeki hastalarda DMARD kullanılmalıdır (80-83). En sık kullanılan DMARD'lar arasında metotreksat, hidroksiklorokin, sülfasalazin, ve leflunomid sayılabilir. Azatioprin, minosiklin ve siklosporin daha az kullanılan DMARD'lardır (50).

**Metotreksat (MTX):** MTX, RA tedavisinde genellikle ilk tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaçtır. Folik asit antagonisti olup, pürin metabolitlerinin sentezini önlemektedir. MTX, granüositlerin fonksiyonlarını baskılayarak antiinflamatuvar etki göstermekte ve bu yolla kemikte oluşan erozyonlara da engel olmaktadır (84, 85).

Klinik güvenilirliğinin yüksek olması, diğer DMARD'lar ve biyolojik ajanlarla kombinasyon tedavisinin daha etkili olması nedeniyle RA tedavisinde öncü ilaç olarak tercih edilmektedir (86, 87).

Immünespresif bir ilaç olan MTX, haftada tek gün ve tercihen tek doz olarak kullanılmaktadır ve etkisi genellikle 3–6 haftada ortaya çıkmaktadır. MTX'ın oral kullanımında yetersiz klinik cevap alınan hastalarda cilt altı enjeksiyon ile uygulanan parenteral formunun kullanılması önerilmektedir. Folik asit eksikliğine bağlı etkiler (bulantı, kemik iliği baskılanması ve oral ülserler), karaciğer ve akciğer toksisitesi

yan etkileri arasında sayılabilmektedir. MTX tedavisi ile eş zamanlı olarak folik asit desteği verilmesi yan etkileri azaltmada etkili olmaktadır. Takip açısından tedavi süresince her 4-6 haftada bir kan sayımı, transaminaz ve kreatinin kontrolü yapılması önerilmektedir (88).

**Sulfasalazin:** 1942'de sulfonamid ve salisilik asitin birleştirilmesi ile elde edilmiş ve RA tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (89). Sulfasalazin, RA'de radyolojik progresyonu yavaşlatmakta aynı zamanda inflamasyon ve hastalık aktivitesini azaltmaktadır (90). Günlük ortalama dozu 2 gramdır ve etkisinin başlaması ortalama 2 ayda olmaktadır. Kombinasyon tedavilerinde sıklıkla yer almaktadır (87, 91).

**Hidroksiklorokin:** Etkileri tam olarak bilinmemekle beraber; fosfolipaz A2'yi baskılama, nötrofil kemotaksisini, fagositozunu ve immunkompleks oluşumunu engelleme gibi etkileri olduğu düşünülmektedir. Klinik ve laboratuvar olarak erken ve hafif hastalıkta etkilidir fakat tek başına kullanıldığında erozyon gelişimi ve eklem fonksiyonu üzerine etkisi gösterilememiştir (92). Gebelikte kullanılabilme avantajına sahiptir. En korkulan komplikasyonu makula toksisitesi olup bu yan etkisi nedeni ile hastalar yılda bir kez görme alanını da içeren oftalmolojik bir muayeneden geçirilmelidirler (76).

**Leflunamid:** Primidin sentez inhibitörüdür. Bu yolla RA patogenezinde temel rol oynayan T hücrelerinin proliferasyonunu önlemektedir (93). Leflunamid ile hastalık aktivitesinde azalma ve radyolojik progresyonda yavaşlama görülmektedir. Hepatotoksite en önemli yan etkisidir ve kullanımı süresince düzenli transaminaz kontrolü yapılmalıdır (94).

**Siklosporin:** T lenfosit inhibisyonu yaparak etki göstermekte, MTX ile kombine edilebilmekte ve refrakter RA tedavisinde kullanılabilir. Ancak böbrek fonksiyon bozukluğu, tremor, hipertrikozis, dişeti hipertrofisi ve hipertansiyon yan etkileri mevcuttur (83).

#### 2.1.9.4. Biyolojik Hastalık Modifiye Edici İlaçlar:

Son dönemde RA tedavisinde, hastalığın patogenezinde rol oynayan TNF- $\alpha$  ve IL-1 başta olmak üzere çeşitli sitokinlerin baskılanması, B hücrelerinin blokajı ve T hücre kostimülasyonunun baskılanması hedeflenmiştir. DMARD monoterapisi başlanmış, ancak 3-6 ay içerisinde kontrol altına alınmamış ve kötü prognostik faktörleri mevcut hastalar, biyolojik ajan tedavisi için değerlendirilmelidirler. Bu ilaçların tamamında tek başına kullanımı yerine daha fazla etkinlik için MTX ile kombine kullanımları önerilmektedir (95).

Anti-TNF ajanlar, hem klinik semptomları hem de radyolojik bulguların progresyonunu azalmaktadır. Etkileri günler-haftalar içinde başlamaktadır. Konvansiyonel DMARD'lara nispeten daha hızlı başlayan etkileri bu ilaçları avantajlı kılan en önemli özellikleridir. Ancak pahalı olmaları ve bazı istenmeyen etkileri (tüberküloz reaktivasyonu, demiyalizasyon, konjestif kalp yetersizliğinde kötüleşme (özellikle infliksimab), lenfoma riskinde artış, lokal yada sistemik alerjik reaksiyonları) nedeni ile kullanımları sınırlanabilmektedir (76, 83, 96).

Infliksimab, kimerik bir anti-TNF monoklonal antikorudur. TNF eksprese eden hücrelerde sitotoksitate yoluyla lizise neden olmaktadır. MTX ile birlikte kullanımının hem klinik hem radyolojik iyileşmeyi oldukça arttırdığı bilimektedir. İntravenöz infüzyon şeklinde uygulanmaktadır (97).

Etanercept, rekombinan TNF reseptör füzyon proteindir ve IgG1 Fc parçası içermektedir. Haftada 1 kez cilt alt enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda MTX ile kombinasyon tedavilerinin daha etkili olduğu ve radyolojik ilerlemeyi durdurduğu gösterilmiştir (83, 98, 99).

Adalimumab, TNF $\alpha$ 'ya karşı geliştirilmiş bir insan monoklonal antikorudur. 14 günde 1 kez cilt altı uygulama şeklinde kullanılmaktadır. MTX ile birlikte kullanımının daha etkili olduğu gösterilmiştir (100).

Golimumab, insan monoklonal antikorudur. Ayda 1 kez cilt altı enjeksiyon şeklinde kullanılmaktadır. MTX ile birlikte verilen tedavilerde daha etkili olduğu

saptanmıştır. Diğer cilt altı uygulanan ajanlarda olduğu gibi en sık enjeksiyon yeri reaksiyonu gibi yan etkiler gözlenmektedir (101, 102).

Certlizumab pegol, pegile formda üretilmiş, doku penetrasyonu ve TNF- $\alpha$  bağlanabilirliği yüksek bir moleküldür (103). MTX ile kombinasyon tedavisinin klinik ve radyolojik iyileşmede daha etkili olduğu gösterilmiştir (104, 105).

Anakinra, IL-1'in proinflamatuvar etkilerini bloke eden, rekombinan IL-1 reseptör antagonistidir. Etkinliği anti-TNF ajanlara göre daha azdır ve daha yavaş başlamaktadır. Uygulanan bölgede hipersensitivite reaksiyonları ve ağrı en sık görülen yan etkileri arasındadır (83).

Tocilizumab, insan monoklonal IL-6 reseptör antikordur (106). RA patogeneğinde sistemik semptomlardan, pannus oluşumu, eklem erozyonlarından sorumlu olan IL-6'nın blokajına sebep olmaktadır (107). Metotrexat ile kombine olduğu kadar tek başına kullanımının da etkin olduğu gösterilmiştir.

Rituksimab, CD20 pozitif B lenfositleri hedef alan kimerik monoklonal antikordur. Çeşitli mekanizmalar üzerinden (apoptoz indüksiyonu, antikor ve antikor ilişkili) hücre ölümünü gerçekleştirmektedir. Genellikle tedaviye dirençli RA tedavisinde tercih edilen bir ajandır (108). MTX ile kombine kullanımında eklem hasarını azalma oranı daha yüksektir (109).

Abatacept, T hücre ko-stimülasyonunu bloke eden ajandır, antijen sunumunu ve CD4 pozitif yardımcı T lenfositlerin aktivasyonunu engellemektedir (110).

## **2.2. ROMATOİD ARTRİT VE ATEROSKLEROZ:**

RA'nın kardiyovasküler hastalıklar (KVH) açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. RA'da ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık, sessiz iskemi ve ani kardiyak ölüm oranının toplumun geneline göre daha fazla olduğu, ayrıca ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıkların daha fatal seyrettiği ortaya koyulmuştur. Bu nedenle Avrupa Romatoloji konseyi, RA hastalarında uzun dönem mortalite ve morbidite artışının önüne geçebilmek için yıllık kardiyovasküler risk değerlendirmesi yapılmasını önermektedir (2, 111-113).

### **2.2.1. Ateroskleroz patogenezi:**

Ateroskleroz; arter intimasında okside olmuş lipoproteinlerin birikmesi ve takiben ortaya çıkan kronik inflamatuvar yanıt neticesinde oluşmaktadır. Endotel yüzeyindeki plak oluşumu ilk olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde ortaya çıkmakta, oluşan bu plağın zaman içinde yüzeyinin hasarlanması sonucunda trombüs oluşumu ve neticesinde iskemi ve infarkt oluşmaktadır (114-116).

Ateroskleroz oluşum basamakları;

- 1) Damar endotel fonksiyonunda meydana gelen bozunma,
- 2) LDL'nin damar intima mediasına sızması,
- 3) LDL'nin okside olması, lökosit adhezyon moleküllerinin salınımı ile monosit ve T hücrelerin intima tabakasına göçü ve monositlerin makrofaja farklılaşması,
- 4) Okside LDL'nin makrofaj hücreleri tarafından fagosite edilmeleri ve "köpük hücresine" dönüşmesi,
- 5) Aktive makrofajlar ve T lenfositler tarafından proinflamatuvar sitokinlerin salınımı,
- 6) Damar düz kas hücresi proliferasyonu,
- 7) Ekstraselüler matriksin yeniden oluşumu ve onarımı

olarak sıralanabilmektedir (114, 117-122).

LDL yüksekliği, ateroskleroz riskini arttıran en önemli faktörlerden birisi olarak bilinmektedir. Özellikle LDL'nin oksidasyonu sonucu meydana gelen okside-LDL formu, endotel hücrelerinin aktivasyonuna neden olarak aterosklerozun patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Çalışmalarda subklinik aterosklerozun göstergesi olan karotis intima media kalınlık (KİMK) artışı ile serum okside-LDL düzeyi arasında doğrusal ilişki olduğu gösterilmiştir (123-126).

İnfeksiyon ve inflamasyon LDL'nin oksidasyonunu arttıran faktörler olarak bilinmektedir (127, 128). İnflamasyon eş zamanlı olarak HDL'nin de pro-aterojenik olan proinflamatuvar formamuna dönüşmesine neden olmaktadır (129). LDL'nin antijenik bir formu olan Lipoprotein a (Lp(a)) da pro-aterojenik olarak bilinmekte ve KVH riskini arttırmaktadır (130, 131).

Endotelde fonksiyon bozukluğuna yol açan bir diğer etken reaktif oksijen ürünleridir. Oluşan oksidatif stres sonucunda hücrenel hasar tetiklenmekte, nitrik oksitin (NO) vasküler biyoyararlanımını azalmakta (NO'nun anti-oksidan ve anti-inflamatuvar etkisinde azalma) bunu takiben de permeabilitede artış meydana gelmektedir (132, 133).

Sonuç olarak aterosklerozun başlangıç noktası olan endotel disfonksiyondan; oksidatif stres, kronik inflamasyon, enfeksiyon (virüsler (CMV, HSV-1), bakteriler (klamidya pnömoniae, helikobakter pilori)), D vitamini eksikliği, dislipidemi ve kan akış gerilimi (shear stress) sorumlu tutulmaktadır (134-139) (tablo 3).

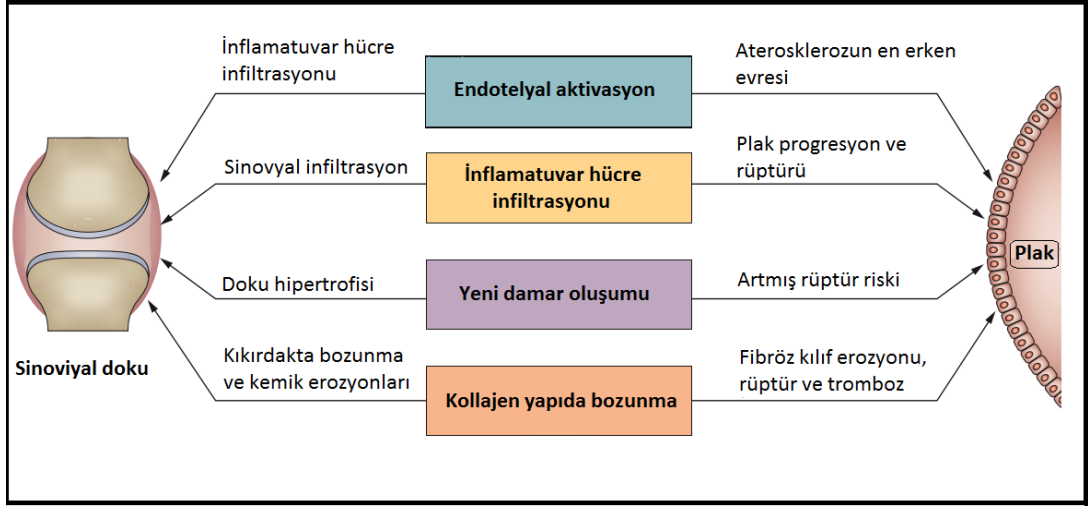
**Tablo 3:** Ateroskleroz risk faktörleri (140).

Değiştirilemez risk faktörleri	Değiştirilebilir risk faktörleri	Diğer risk faktörleri
KAH aile anamnezi	Hipertansiyon	Hemostatik faktörler (Fibrinojen, Faktör VII)
KAH bireysel anamnezi	LDL-K yüksekliği	İnflamasyon markerları (PAI-1, CRP)
İlerlemiş yaş	HDL-K düşüklüğü	Apolipoprotein
Erkek cinsiyet	Diyabetes Mellitus	Homosistein
Etnik köken	Sigara	Enfeksiyon (K.Pneumonia, C. Pneumonia, H.Pylori vs )
Ailesel hiperlipidemi	Diyet	Trigliserid artışı
A tipi kişilik	Obezite	Mikroalbuminüri
Psikososyal çevre	Fizik aktivite ve sedanter yaşam tarzı	
Düşük doğum ağırlığı	Stres	

*KAH, Koroner arter hastalığı. HT, Hipertansiyon, DM; Diyabetes mellitus*

Kronik inflamatuvar hastalıkların prototipi olan RA'da ateroskleroz hem hastalık ilişkili kronik inflamasyon nedeni ile hem de geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin etkisi ile artış göstermektedir. Yapılan çalışmalarda hem ateroskleroz hem de RA patogeneğinde inflamasyonun ortak etkiler ortaya çıkardığı anlaşılmıştır. (141) (şekil 1). RA hastalarında ateroskleroz patogeneğinde rol almakta olan CRP, fibrinojen ve sitokinler gibi proinflamatuvar moleküllerin arttığı bilinmektedir. Bunlar hem endotelial disfonksiyona yol açarak, hem de lipid seviyesinde değişme, insülin rezistansı ve oksidatif stres gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerini arttırarak aterosklerozun gelişimine katkıda bulunmaktadır. (142-146).

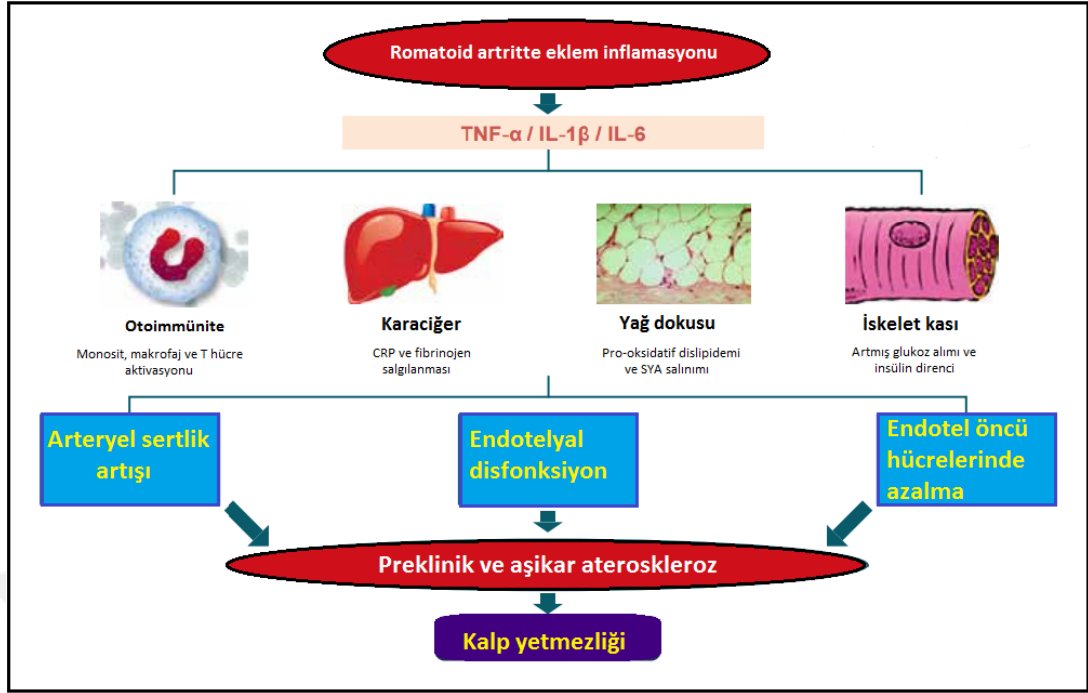




**Şekil 1:** RA ve ateroskleroz patogenezinin ortak yönleri (141).

RA hastalarında ateroskleroz oluşum mekanizmalarına daha detaylı bakıldığında, ilk olarak kronik inflamasyonun yol açtığı endotel hücre aktivasyonu, lökosit adhezyon moleküllerinin artışı ve endotel onarım mekanizmasının bozulmasının öne çıktığı görülmektedir (143). Bir diğer mekanizmanın kronik inflamasyonun lipid metabolizmasındaki; total HDL düzeyini düşürücü, ancak HDL'nin proinflamatuvar formunu artırıcı, LDL düzeyini artırıcı ve okside edici, trigliserit düzeyini artırıcı etkisi olduğu düşünülmektedir (147-149).

RA patogenezinde rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6, IL-17, TNF), yüksek akut faz reaktanlarının, RF ve Anti-CCP antikollarının da ateroskleroz oluşumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (150-157) (şekil 2).



**Şekil 2:** RA'da aterosklerozun patogenezi (158).

RA'da ateroskleroz riski özellikle; hastalık süresinin 10 yıldan fazla olması, seropozitif hastalık, ekstra-artiküler tutulum izlenmesi, radyolojik olarak gösterilebilen eklem hasarının varlığı durumlarında artmaktadır (111,159). Ayrıca hastalık süresi ile ateroskleroz şiddetinin eş zamanlı arttığı, RA ortaya çıktıktan yaklaşık 8 yıl sonra aşikar KVH görüldüğü ancak bundan yıllar önce endotelial disfonksiyonun gerçekleştiği saptanmıştır (160-163).

Yapılan çalışmalarda karotis intima media kalınlığı ve arteriyel sertlik artışının subklinik ateroskleroz göstergesi olduğu, RA hastalarında genel popülasyona göre her iki değerinde de artış olduğu saptanmıştır. (126, 155, 164-167).

RA'da iyi hastalık kontrolü ile ateroskleroz riskinin azaldığı bilinmektedir. Başta MTX olmak üzere konvansiyonel DMARD'ların ve biyolojik DMARD'ların total kolesterolü, LDL, HDL ve trigliseridi arttırıcı etkisine rağmen, inflamasyonu azaltıcı etkilerine bağlı olarak KVH riskini azalttığı gösterilmiştir (168-179). RA'da antihiperlipidemik tedavi olmaksızın sadece hastalığa yönelik tedavi ile lipid metabolizmasının kendi kendine düzelmekte oluşu da bu görüşü desteklemektedir (180, 181). TNF- $\alpha$  blokeri olan infliksimab tedavisinin 12. haftada endotel

fonksiyonunda düzelme sağladığı ve KVH riskini azalttığı düşünülmektedir (182). IL-6 inhibitörü olan tocilizumab tedavisinin TCh, LDL, HDL, TG ve ApoA1 düzeylerini arttırmasına rağmen, inflamasyonu baskılaması nedeniyle kardiyovasküler riski azalttığı gösterilmiştir (106, 183).

RA'daki KVH riskini azaltmak için; öncelikle KVH riskini genel olarak arttıran etkenler düzeltilmeli, ardından inflamasyonu azaltmak için hastalık aktivitesi kontrol altına alınmalı, kortikosteroid kullanımı mümkün olduğunca düşük dozda tutulmalı, sigara kullanımı kesilmeli, COX (siklooksijenaz) inhibitörleri ve NSAİİ kullanımında özellikle KVH riski yüksek olan veya bilinen KVH olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (111).

## **2.2.2. Aterosklerozun değerlendirilmesi:**

### **2.2.2.1. Aortik Elastikiyet, Aortik Gerilim ve Aortik Sertlik**

Aterosklerozun erken teşhisinde aortun mekanik özelliklerinin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilmesinin büyük katkısı vardır.

Aortik sertlik (stiffness) aort duvarının mekanik gerilimini ve elastikiyetini yansıtır ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite için önemli bir risk faktörü olarak bilinmektedir (184). Arteriyel sertlik oluşumunu kolaylaştırıcı etkenler; aterosklerotik risk faktörleri olarak da bilinen diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), obezite, sigara kullanımı ve yaş olarak sıralanabilir. Artmış arteriyel sertlik, azalmış arteriyel elastikiyet (distensibility) ve gerilim, damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir (185).

Koroner arterlerdeki ve aortadaki ateroskleroz paralel olarak gelişebilmekte ve büyük arter sertliği her iki bölgedeki ateroskleroz için basit bir ölçüm olarak ele alınabilmektedir (186). Arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde en çok kullanılan metod, ekokardiyografidir. Noninvazif olarak asendan aortanın, aort kapak

kapalıyken 3 cm distalinden alınan çapları ve o andaki tansiyon değeri kullanılarak aortun elastisite parametreleri hesaplanabilmektedir.

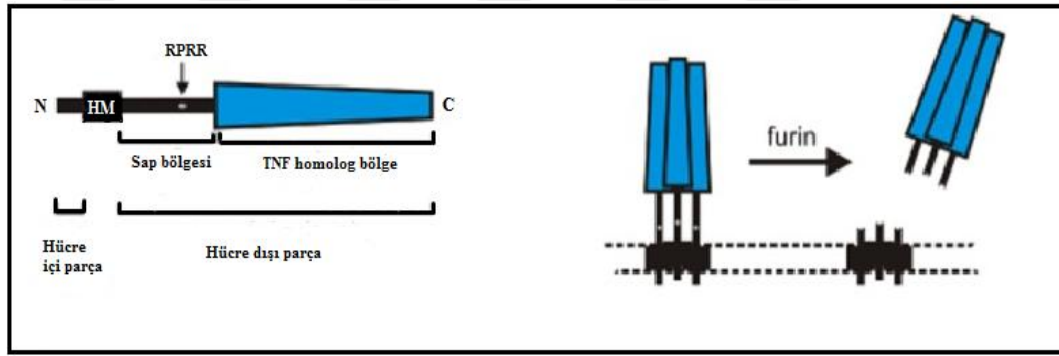
#### **2.2.2.2. Karotis İntima Mediya Kalınlığı**

Aterosklerozda damar duvarı değişiklikleri uzun sessiz bir dönemde gelişmekte ve bu değişiklikler intimal kalınlaşma ile başlamaktadır. B-mode ultrasonografi, non-invaziv olması ve kolay uygulanabilirliği nedeni ile bireylerin aterosklerotik yükünün incelenmesi açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır (187, 188). Ultrasonografik olarak intima ve media tabakalarının ayırt edilememesi nedeni ile intima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü (İMK) kullanılmakta ve plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğu gösterilmektedir (189). Karotis arterleri büyüklükleri, hareketsiz olmaları ve yüzeyel yerleşimleri nedeni ile en sık kullanılan damarlardır. İntimanın ve medianın kalınlaşmasından hem ateroskleroz hem de düz kas hipertrofisi sorumludur. KİMK artışının ateroskleroz göstergesi olduğu ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin ön görülmesinde yararlı olduğu düşünülmektedir (190).

### **2.3. TWEAK:**

Sitokinler antijenlere karşı yanıt olarak salgılanan, doğal ve edinsel immüniteyi ve inflamatuvar reaksiyonları düzenleyen polipeptid moleküllerdir. Doğal immünite de rol oynayan akut inflamatuvar yanıtın ana mediatörü tümör nekroz faktörü (TNF) sitokindir. TNF, temel olarak mononükleer fagositlerden sentezleniyor olsa da aynı zamanda antijen ile uyarılmış T hücreleri, naturel killer (NK) ve mast hücreleri tarafından da sentezlenmektedir (191). TWEAK (tumour necrosis faktör like weak inducer of apoptosis), ilk kez 1997 yılında tanımlanan, TNF ailesinin üyesi olan ve bu ailenin tipik özelliklerini taşıyan proinflamatuvar bir sitokindir (5, 192). 17. kromozom üzerinde 17p13.1 pozisyonunda yer almakta, TNFSF12 geni tarafından kodlanmaktadır. Transmembran ve çözünür olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Transmembran formu, 19 ligandan ve 249 aminoasitten

oluşan yüzey ilişkili bir tip 2 transmembran glikoproteindir. İntraselüler parça ve ekstraselüler parça olmak üzere iki kısımdan meydana gelmektedir. Hücre dışı kısım sap bölgesi, TNF homolog bölge ve C-terminal bölgeden oluşurken, hücre içi kısım ise kısa bir N-terminal bölgeden oluşmaktadır (5,193-196). TWEAK'ın transmembran formu özellikle monositler, NK hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücrelerden salgılanmaktadır (197). Membrana bağlı olan form, interferon  $\gamma$  veya forbol myristat asetat uyarımı sonucu, furin ile proteolitik işleme uğramakta ve 156 aminoasitli, 18 kDa ağırlığında çözünür form (sTWEAK) olarak salınmaktadır (5,195,197) (şekil 3). sTWEAK hem serumda hem de diğer vücut sıvılarında (sinoviyal sıvı, BOS, idrar) saptanabilmektedir (198-200).



Şekil 3: TWEAK membrana bağlı ve çözünür formları (195)

TWEAK çok fonksiyonlu bir sitokin olup; etkilediği hücre tipine ve yerine göre, hücre ölümü veya büyümesinin uyarılması, angiogenez, doku yapım-yıkımının düzenlenmesi, proinflamatuvar sitokinlerin (matriks metalloproteinazları (MMP1), IL-6, IL-8) salınımının uyarılması, kemik ve kıkırdak yıkımı gibi çeşitli işlevleri mevcuttur (192, 201-203). TWEAK'ın proinflamatuvar etki oluşturduğu hedef hücreler arasında; sinoviyal hücre, kondrosit, fibroblast, astrosit, glomerüler mezengiyal hücreler ve endotel hücresi sayılabilmektedir (204-208). Aynı zamanda, TNF ve IL-1'in sinoviyositlerdeki pro-inflamatuvar etkinliklerini arttırmaktadır (207). TWEAK'ın hücre ölümünü sağlama işlevi, indirekt yoldan TNF ilişkili hücre ölümünü sağlayarak ya da direkt yoldan katepsin B ilişkili nekroz ve kaspaz ilişkili apoptozu uyararak olabilmektedir (209).

TWEAK yolağının RA, sistemik lupus eritematozus (SLE), sistemik skleroz (SSc) ve multiple skleroz (MS) gibi çeşitli otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalığın patogenezinde düzenleyici rol oynadığı bilinmekte, bu hastalıkların tanısında ve hastalık aktivitelerinin takibinde, hatta tedavisinde kullanılabilirliği araştırılmaktadır (7, 202, 210). Yapılan çalışmalarda, serum TWEAK düzeyi RA ve SSc'da sağlıklılara göre daha yüksek bulunmuştur. RA'da TWEAK'in fibroblastlardan proinflamatuvar sitokin salınımını arttırdığı; serumda, sinoviyumda ve sinoviyal sıvıda normalden yüksek düzeyde olduğu saptanmış ve serum TWEAK düzeyinin hastalık aktivitesini gösteren DAS28 skoru ile orantılı olduğu gösterilmiştir (203, 211-214). SLE hastalarında da benzer şekilde serum TWEAK düzeyi sağlıklılara göre daha yüksek saptanmış, TWEAK düzeyinin hastalık aktivitesi ve nefrit varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (215-217).

İnflamasyon dışında TWEAK'in ateroskleroz patogenezinde de rol oynadığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda subklinik aterosklerozun göstergesi olan KİMK artışı ile serum TWEAK düzeyi azalması arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (16). Aynı şekilde ateroskleroz ile ilişkili olduğu bilinen diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon ve periferik arter hastalığı gibi durumlarda serum sTWEAK artışı tespit edilmiş, myokard infarktüsü ve inme gibi akut durumlarda ise azalma olduğu saptanmıştır (15, 17, 218-224) (tablo 4).

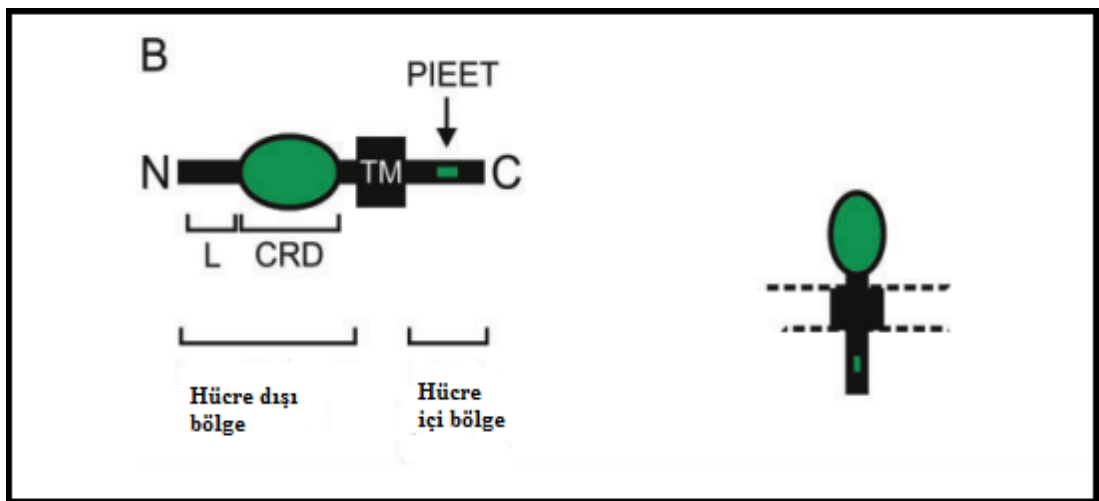
**Tablo 4:** Serum sTWEAK düzeyini arttıran ve azaltan durumlar.

Serum sTWEAK düzeyi	↑	Myokard İnfarktüsü İnme
	↓	Koroner Arter Hastalığı Karotis Darlığı Kalp Yetmezliği Abdominal Aort Anevrizması Hipertansiyon Diyabet Kronik Böbrek Yetmezliği Perifer Arter Hastalığı

TWEAK arttıran diğer durumlar ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda; ciddi obezitesi olan kişilerde, periodontal inflamatuvar hastalıklarda serum düzeyinin normalden yüksek, hemodiyalize giren ve karotis ateroskleroza olan hastalarda düşük düzeylerde olduğu saptanmıştır (225-227).

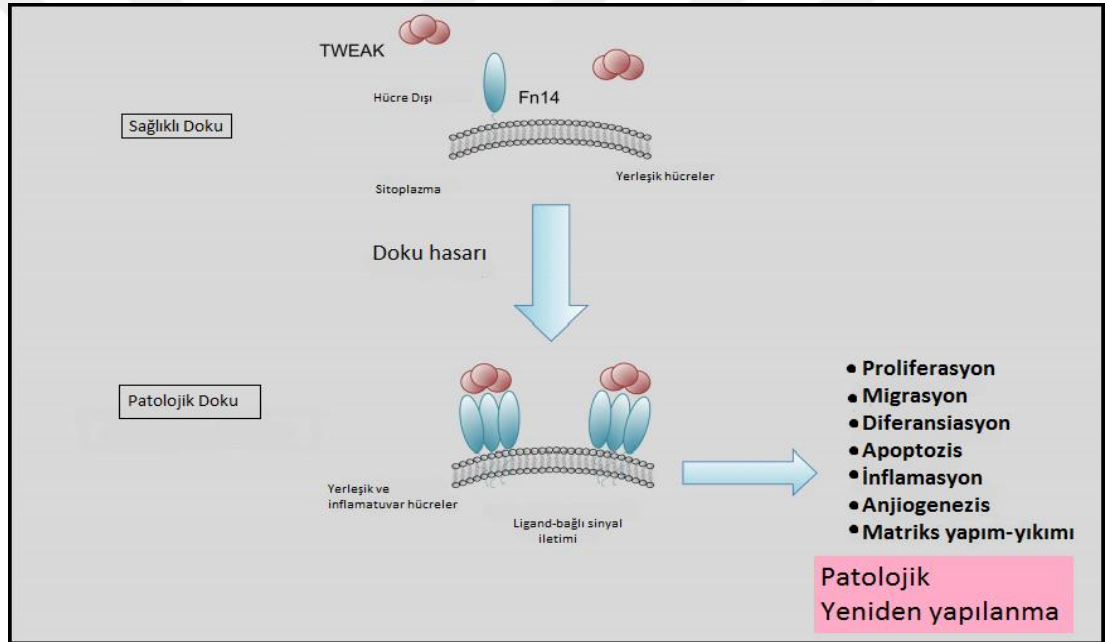
## 2.4. Fn14:

TWEAK etkisini iki reseptör üzerinden göstermektedir (8). Bunlardan ilki 2001 yılında tanımlanmış olan, uyarılabilir *fibroblast büyüme faktörü 14* (Fn14) reseptörüdür (228). Fn14, TNF reseptör (TNFR) ailesinin en küçük üyesi olup, 129 aminoasitten oluşan, 14 kDa ağırlığında, Tip 1 transmembran reseptörüdür. 16. kromozom üzerinde 16p13.3 pozisyonunda yer alan genler ile kodlanmaktadır (196, 228-230). Sinyal peptidaz ile proteolize uğraması sonucunda 102 aminoasitlik hücre yüzey reseptörüne dönüşmektedir (228). Hücre dışında yer alan ve ligand bağlanan kısım, 53 aminoasitten oluşmakta ve sistein-zengin bölge içermektedir. Sitoplazmik parça ise; 28 aminoasitten oluşmakta ve TNFR-ilişkili faktör (TRAF) ortak bağlanma bölgesi içermektedir (231, 232) (şekil 4).



Şekil 4: Fn14 membran bağımlı ve çözünebilir reseptör formları (195)

Fn14'e bağlanarak aktive edebilen tek sitokin TWEAK olduğu bilinmektedir (233). TWEAK'ın Fn14 reseptörü ile etkileşimi, bulunduğu ortama göre birçok farklı sonuç doğurabilmektedir (196, 234). Sağlıklı dokuda neredeyse saptanamayacak düzeyde olan Fn14, akut stres (hipoksi, kimyasal ve mekanik travma, oksidatif stres, tümör gelişimi ve inflamasyon) ile artmakta ve onarım için gerekli fonksiyonları (anjiogenez, diferansiasyon, proliferasyon, migrasyon, inflamasyon, apoptozis) sağlamaktadır (192, 205, 209, 235-237) (şekil 5). Akut hasarlanmada görülen bu faydalı işlevleri kronik uyarımda ise patolojik sonuçlara neden olabilmektedir (192).

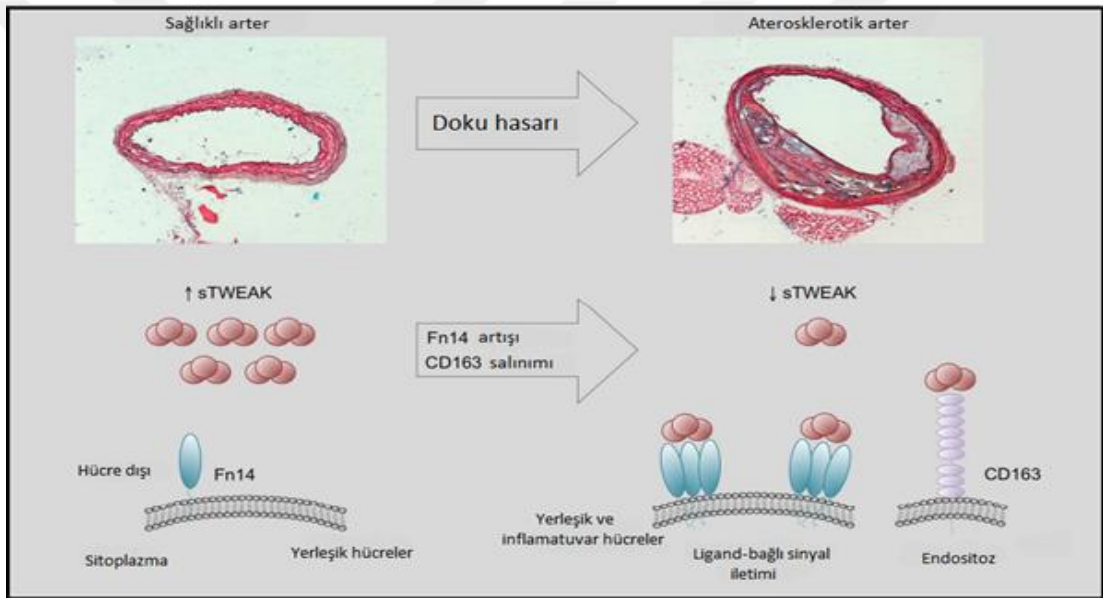


**Şekil 5:** TWEAK/Fn14 etkileşimi (8)

TWEAK/FN14 etkileşimi sonucunda; Fn14 trimerizasyonu ve bunu takiben gerçekleşen TARF (TNFR-associated factor) uyarımı, NF- $\kappa$ B, MAPK, p58, ERK, c-Jun N-terminal kinaz (JNK) yollarının aktivasyonu ile gen ekspresyonu meydana gelmektedir. Aktive olan sinyal yolağı hücre çeşidine göre değişmekle birlikte, ateroskleroz oluşumundaki kronik inflamasyonda en fazla NF- $\kappa$ B yolağının rol aldığı gösterilmiştir (196, 231, 238). NF- $\kappa$ B yolağı üzerinden sinyal iletiminin sonucu olarak kemokinlerin, adhezyon moleküllerinin ve MMP'ların (özellikle MMP-9) artışı



ve damar duvarında inflamatuvar hücrelerin invazyonu, migrasyonu ve proliferasyonu uyarılmış olmaktadır (8, 229,239) Kısacası; plak oluşumunun başlangıcından rüptür ve tromboza, angiogeneze kadar tüm aşamalarında TWEAK/Fn14 aksının aktivasyonu ve özellikle NF- $\kappa$ B yolağı üzerinden sinyal iletiminin katkısı olduğu görülmektedir (8, 240). Sağlıklı dokuda neredeyse saptamayacak kadar düşük miktarda bulunan Fn14'un, damar duvarında oluşacak bir hasar sonrasında; düz kas hücrelerinden, endotel hücrelerinden, monosit ve makrofajlardan çeşitli sitokinlerin (IFN- $\gamma$ , TNF, TGF- $\beta$ ) ve büyüme faktörlerinin (EGF, VEGF) salınması sonucunda arttığı, beraberinde TWEAK düzeyinin düştüğü gösterilmiştir (197, 206, 229, 241, 242) (şekil 6).



**Şekil 6:** Ateroskleroz patogenezinde TWEAK/Fn14 etkileşimi (8).

Yapılan çalışmalarda özellikle; kardiyovasküler hastalıklarda (ateroskleroz, myokard infarktüsü, kardiyak disfonksiyon), serebral iskemide, akut böbrek yetmezliğinde, kronik karaciğer hasarında, otoimmün hastalıklarda (RA, SLE, MS, hepatit, glomerülonefrit) ve kanserde (melanom, meme, prostat, karaciğer, küçük hücreli dışı akciğer kanseri) Fn14 düzeyinin arttığı saptanmıştır (219, 229, 230, 242-248)

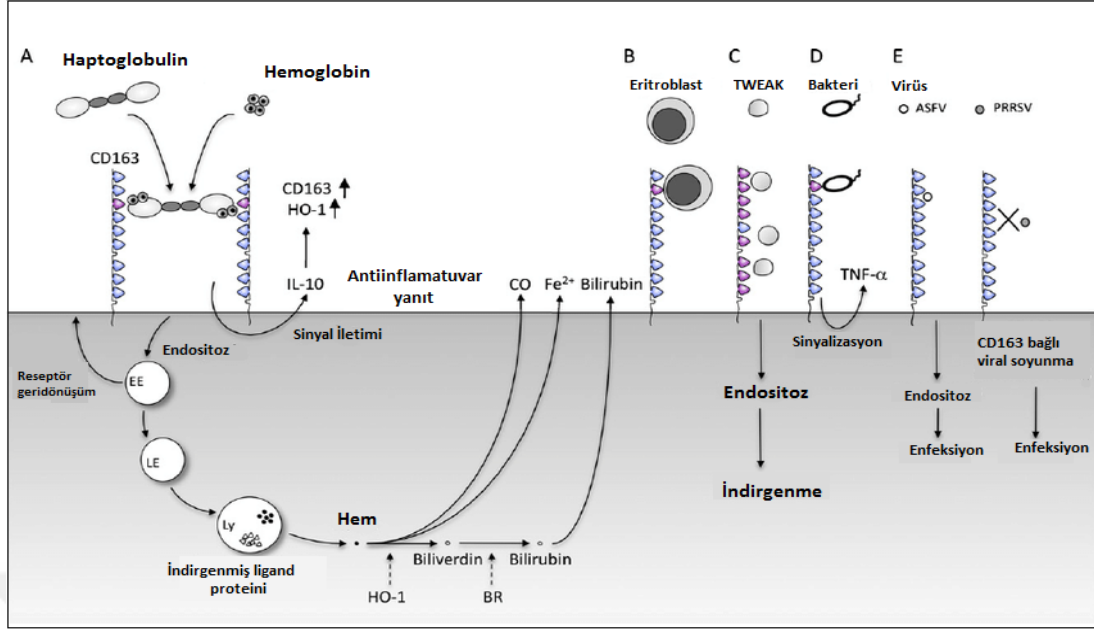
Fn14'ün ateroskleroz patogenezinde rol almasından yola çıkılarak, tedavi etkinliğini belirlemeye yönelik yapılan çalışmalarda Fn14 ün atorvastatin tedavisi ile düştüğü gösterilmiştir (229).

## **2.5. CD 163:**

TWEAK'in bir diğer reseptörü olan CD163; monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenen, 130 kDa ağırlığında, transmembran glikoprotein yapısında bir reseptördür (249). İlk olarak 1987 yılında tanımlanmış olup, 2001 yılında hemoglobin çöpçü reseptörü olduğu gösterilmiştir (9, 250) 12. Kromozom üzerinde 12p13.31 pozisyonunda yer alan genler tarafından kodlanmaktadır (251) CD163 reseptörü, sistein zengin çöpçü reseptör (scavenger receptor cysteine rich, SRCR) ailesinden olup, ekstrasellüler kısmı 9 adet sistein zengin bölge içermektedir (249, 252). Transmembran formunun proteolizi sonucunda soluble formuna dönüşmekte ve plazma yanısıra çeşitli vücut sıvılarında (ör: sinovial sıvı) tespit edilebilmektedir (253, 254)

Monosit-makrofaj kökenli hücreler (özellikle kupfer hücresi, alveolar makrofaj, kemik iliği makofajları ve peritonel makrofajlar) tarafından salındığı ve salınımının monositten makrofaja diferansiasyonu arttıran etkenler (IL-10, IL-6, makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSM) ve glukokortikoidler) ile arttıp, pro-inflamatuvar sitokinler (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), kemokinler (IL-8) ve ekzojen pro-inflamatuvar moleküller (lipopolisakkaritler) ile azaldığı saptanmıştır (255-258).

CD163'ün asıl görevi hemoglobin çöpçü reseptörü olarak tanımlanmış olsa da, TWEAK'in ortamdan uzaklaştırılmasında (TWEAK çöpçü reseptörü), bazı bakteri ve virüslerin bağlanmasında ve T lenfosit proliferasyonunun inhibisyonunda da rol aldığı bilinmektedir (10, 259-261) (şekil 7).



Şekil 7: CD163 reseptörü yapısı ve fonksiyonları (262).

Sağlıklı insanların plazmasında da tespit edilebilen molekülün, akut inflamasyonda (hepatit, malarya ve bakteriyemi/sepsis), kronik inflamasyonda (RA, skleroderma, crohn ve çölyak hastalığı), ateroskleroz ve hemofagositik sendromda arttığı tespit edilmiştir (263-270).

Bazı çalışmalarda CD163 düzeyinin tek başına kullanılması yerine soluble CD 163/ soluble TWEAK oranının subklinik aterosklerozu saptamada daha güvenlidir olduğu saptanmıştır (11). Bunun dışında CD163 yüksekliği ile Tip 2 DM riskinin, metabolik sendrom ve VKİ yüksekliğinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (271-273).

### **3. MATERYAL-METOD:**

Bu çalışma, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda Ocak-Eylül 2016 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş, kesitsel, vaka-kontrol çalışması olup, çalışmaya 2010 ACR kriterlerine göre RA tanısı almış olan hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak 2009 ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) kriterlerine göre spondiloartrit (SpA) tanısı alan hastalar ile sağlıklı gönüllüler alınmıştır (71, 274). Bilinen kardiyovasküler hastalık (geçirilmiş miyokard enfarktüsü, iskemik serebrovasküler olay ya da periferik arter hastalığı), kalp kapak hastalığı ve diyabetes mellitus tanısı olanlar ile 18 yaş altı ve 70 yaş üstü hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma protokolü İstanbul Bilim Üniversitesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

#### **3.1. Hasta-Kontrol Grupları**

Ocak 2016-Eylül 2016 arasında Şişli Florence Nightingale Hastanesi Romatoloji Kliniğine başvuran ardışık 153 RA ve 61 SpA hasta değerlendirmeye alınmıştır. RA hastalarından 23'ü Tip 2 Diyabetes mellitus, 11'inde kardiyovasküler hastalık (9 bilinen koroner arter hastalığı, 2 kapak hastalığı) olması, 19'u ileri yaş nedeni ile; SpA hastalarından 8'i Tip 2 Diyabetes mellitus, 2'si kardiyovasküler hastalık (1 koroner arter hastalığı, 1 hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati) varlığı ve 1'i ileri yaş nedeni ile; 2 sağlıklı kontrol de romatizmal kapak hastalığı tespit edilmesi nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak 100 RA (K/E:83/17), 50 SpA (K/E:39/11) ve 50 sağlıklı kontrol (K/E:44/6) kriterlere uygun bulunarak çalışmaya dahil edilmiştir.

### 3.2. Dataların Toplanması

Hastalar poliklinik ziyaretleri esnasında değerlendirmeye alınarak; klinik verileri (hastalık aktivitesi, eşlik eden bulgular, ağız ve göz kuruluğu semptomları), laboratuvar verileri (ESR, CRP, kan sayımı, kan şekeri, total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL, ürik asit), özgeçmiş bilgileri (HT, HL, DM varlığı), soygeçmiş bilgileri (ailede KAH öyküsü), kullanmakta olduğu tedaviler ve sigara öyküsü kayıt altına alınmış, vücut kitle indexi (VKİ) hesaplaması ve tansiyon ölçümü yapılmış, ardından eş zamanlı olarak venöz kan örneği alımı, ekokardiyografi (EKO) ile kardiyak ve karotis doppler USG incelemeleri yapılmıştır.

Hastalık aktivitesi değerlendirmesinde RA hastalarında DAS28 skoru, SpA hastalarında BASDAI skoru hesaplanmıştır.

DAS28 (Disease Activity Score 28) RA hastalarında 28 eklemin muayenesi sonucunda hassas ve şiş eklem sayılarının belirlenmesi, hastanın son 1 haftalık zaman zarfında hastalık ile ilgili olarak değerlendirdiği 0-100 arasındaki genel sağlık durumu ve sedimantasyon hızı (ESR) (mm/saat cinsinden) veya CRP değerlerinin özel bir formüle yerleştirilmesi ile hesaplanan RA hastalık aktivite ölçeklerinden bir tanesidir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların DAS28 değerleri ESR sonuçları kullanılarak hesaplanmıştır. DAS 28 skoruna göre <2.6 remisyon, 2.6-3.1 düşük hastalık aktivitesi, 3.2-5.1 orta hastalık aktivitesi,  $\geq 5.2$  yüksek hastalık aktivitesi olarak tanımlanmaktadır.

BASDAI skoru, hastanın ağrı ve sabah tutukluğunu sorgulayan 6 sorudan oluşmaktadır. Bu soruların ortalamasına göre hesaplanan skorun  $> 4$  olması aktif hastalık bulgusu olarak kabul edilmektedir.

Sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncının 90 mHg veya üzerinde bulunması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması halinde hipertansiyon olarak kabul edilmiştir (275,276)

Semptom (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı v.b) varlığı ile birlikte rastgele plazma glikozu  $\geq 200$ mg/dl olması veya semptom ile beraber açlık

plazma glikozu  $\geq 126$  mg/dl olması ya da Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) 2.saat değeri  $\geq 200$ mg/dl olması halinde DM tip 2 tanısı konulmuştur (277).

Açlık kan ölçümlerinde bakılan; Total kolesterol düzeyi:  $>240$  mg/dl, LDL düzeyi:  $>160$  mg/dl, Trigliserit düzeyi:  $>200$  mg/dl olarak saptanması dislipidemi kabul edilmiştir (278).

VKİ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olması obezite olarak değerlendirilmiştir (279).

### **3.3. Venöz Kan Örneklerinin Toplanması:**

Kan örnekleri hastaların başvurusu esnasında alınmış, aynı gün oda ısısında 1000 rpm hızında 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve  $-20$  °C de saklanmıştır.

### **3.4. Ekokardiyografi Metod**

Tüm hastalara deneyimli bir kardiyoloji uzmanı tarafından, sol lateral dekübit pozisyonda, "General Electric Vivid S6" ekokardiyografi cihazı ve 2.5-4 MHz'lik transdüser kullanılarak kör olarak transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapılmıştır. Eş zamanlı elektrokardiyografi (EKG) ile kardiyak ritim takibi eşliğinde, parasternal kısa ve uzun aks, apikal iki boşluk ve dört boşluk pencerelerinden iki boyutlu görüntüler elde edilmiştir. Parasternal uzun aks M-mode görüntülerinden, interventriküler septum (IVS) ve sol ventikül (SV) arka duvar kalınlıkları, SV diyastol ve sistol sonu çapları (SVDSÇ, SVSSÇ, sırasıyla) Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerdiği şekilde ölçülmüştür (280). Ejeksiyon fraksiyonu (EF) apikal dört boşluk görüntülerinden "modifiye Simpson" metodu kullanılarak hesaplanmıştır (281). Ejeksiyon fraksiyonunun %55 ve üzerinde olması, 17 segment modeline göre anlamlı duvar hareket kusuru olmaması, normal SV sistolik

fonksiyonu olarak değerlendirilmiştir. İki boyutlu görüntülere ek olarak, renkli Doppler ve "pulse wave" (PW) ve "continuous wave" (CW) Doppler teknikleri kullanılarak tüm kapakların yapı ve fonksiyonları değerlendirilmiştir.

### 3.5. Aortik Elastisite Parametrelerinin Hesaplanması

Parasternal uzun aks görüntülerinden, M-mode ekokardiyografi ile aort kapağın 3 cm üzerinden asendan aorta kayıtları alınmıştır. Aort sistolik çapı (AoS), aort kapağın tam açık olduğu konumda, diyastolik çapı ise (AoD); diyastol sonunda, EKG kayıtlarında QRS dalgasının tepe noktası hizasında, damarın arka ve ön duvar iç kenarları arasındaki mesafelerden hesaplanmıştır. Ardışık beş kalp siklusunda yapılan ölçümlerin ortalaması alınmıştır. Bu ortalamalar ile hastanın sistolik ve diyastolik arteriyel kan basınçları (SKB, DKB, sırasıyla) ve nabız basıncı (NB) kullanılarak ilgili formüllerden elastisite parametreleri hesaplanmıştır.

$$\text{Aortik Gerilim (strain) (\%)} = 100 \times (\text{AoS} - \text{AoD}) / \text{AoD}$$

$$\text{Aortik Sertlik (stiffness)} = \log(\text{SKB/DKB}) / \text{Aortik Gerilim}$$

$$\text{Aortik Elastikiyet (distensibility)}(\text{cm}^2.\text{dyn}^{-1}.\text{10}^{-3}) = 2 \times \text{Aortik Gerilim} / \text{Nabız Basıncı}$$

### 3.6. Karotis İntima Media Kalınlığının Değerlendirilmesi

Karotis intima media kalınlığı; hasta sırt üstü yatar pozisyonda, baş hafif ekstansiyonda, 11 Mhz lineer transdüser kullanılarak, yüksek rezolüsyonlu B-mode ultrasonografi tekniği ile ölçülmüştür. Sağ ve sol ana karotis arterlerin distalinden, bifurkasyon noktasının 2 cm'lik proksimal plak içermeyen kesiminden ölçümler yapılmıştır. Daha önce Pignoli tarafından tanımlandığı gibi, damar arka duvarının ilk ekojenik çizgisinin başlangıcı ile sonraki ekojenik çizginin başlangıcı arasındaki

mesafe ölçülmüştür (282). Her iki ana karotis arterden üçer ölçüm yapılmıştır. Daha sonra altı ölçümün aritmetik ortalaması alınarak KİMK değeri hesaplanmıştır.

### **3.7. Kan Örneklerinin Laboratuvar Değerlendirmeleri:**

Çalışma süresince toplanan venöz kan örneklerinde; ELISA yöntemi ile TWEAK (EBIOSCIENCE) (pg/ml), CD163 (ELABSCIENCE) (ng/ml) ve Fn14 (ELABSCIENCE) (pg/ml) çalışılmıştır.

### **3.8. İstatistik:**

Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalamalar arası karşılaştırmalarda parametrik T testi ve One way ANOVA, normal dağılım göstermeyen ortancalar arası karşılaştırmalarda ise non-parametrik Kruskall- Wallis ve Mann- Whitney U testleri kullanılmıştır. Anlamlı farklılık tanımlaması için,  $p < 0.05$  değeri alınmıştır. 3 grup karşılaştırması yapılması nedeniyle, tip 1 hata olasılığını ortadan kaldırmak için, post hoc analizlerde p değerinin anlamlılık sınırı  $p < 0.01$  olarak azaltılmıştır. Sürekli olmayan değişkenlerin analizlerinde Ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki mevcut ilişkiyi tanımlamak amacıyla spearman korelasyon testi ve multivariate analizlerde lineer regrasyon testi uygulanmıştır. İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 14.0 programı kullanılmıştır.



#### 4. SONUÇLAR:

Çalışmaya dahil edilen; 100 RA (kadın/erkek:83/17), 50 SpA (kadın/erkek:39/11) ve 50 sağlıklı kontrolün (kadın/erkek:44/6) yaş ortalaması sırayla, 48.1±11.9, 45.2±10.6 ve 47.4±7.3 yıl idi.

RA hastalarının %34'ü (n=34) seronegatif, %66'sı (n=66) seropozitifdi (RF pozitif: %51; Anti-CCP pozitif: %58). Ortalama DAS28 skoru 3.49±1.31 (%29 remisyon, %13 düşük hastalık aktivitesi, %47 orta hastalık aktivitesi ve %11 yüksek hastalık aktivitesi) idi. Hastaların %73'ü DMARD, %27'si biyolojik tedavi alıyordu. Ortalama hastalık süresi 106.0±88.4 ay idi ve 44'ünde (%44) ekstra-artiküler bulgular (28 sicca sendromu bulguları, 10 hematolojik tutulum, 2 interstisyel akciğer hastalığı, 2 plevral efüzyon, 1 perikardiyal efüzyon, 1 romatoid nodül ve 1 IgA nefropatisi) mevcuttu.

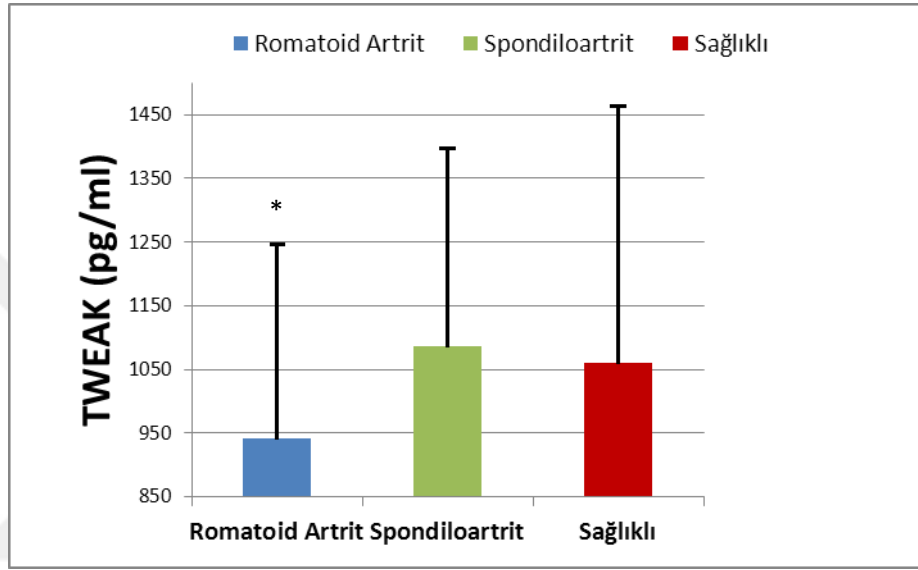
SpA hastalarının ortalama hastalık süresi 89.1±92.0 ay, ortalama BASDAI skoru 2.90±2.04 idi. 28'i (%56) DMARD, 22'si (%44) biyolojik tedavi alıyordu. Hastaların 4'ünde (%8) üveit, 1'inde (%2) amiloidoz mevcuttu. Ağız kuruluğu 1 (%2), göz kuruluğu 10 (%20) hastada vardı.

Çalışma grupları arasında; cinsiyet, yaş, hiperlipidemi, bozulmuş glukoz intoleransı, obezite varlığı, ailede koroner arter hastalığı öyküsü, sigara kullanımı ve ürik asit düzeyleri açısından fark yoktu. Sadece RA grubunda diğer gruplara göre HT tanısı alan hasta sayısının daha fazla olduğu görüldü. Gruplar arasında hiperlipidemi varlığı açısından fark saptanmamasına rağmen, ortalama LDL ve total kolesterol değerlerinin SpA grubunda daha bir miktar daha yüksek olduğu görüldü. Hastaların demografik verileri tablo 5 de gösterilmiştir.

**Tablo 5:** Demografik veriler; RA, SpA ve sağlıklı kontrol grubu

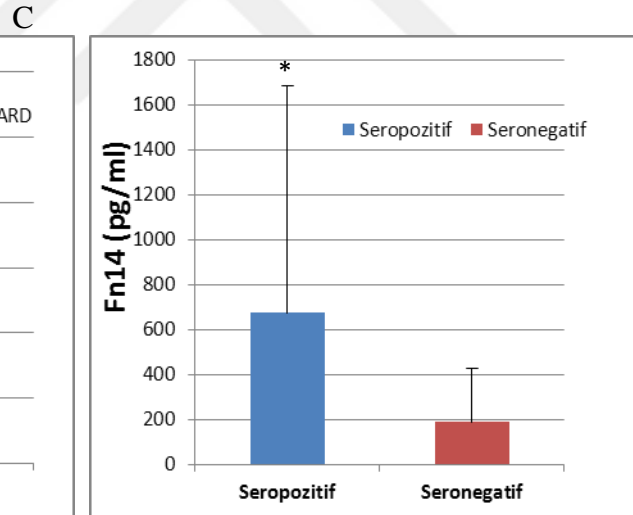
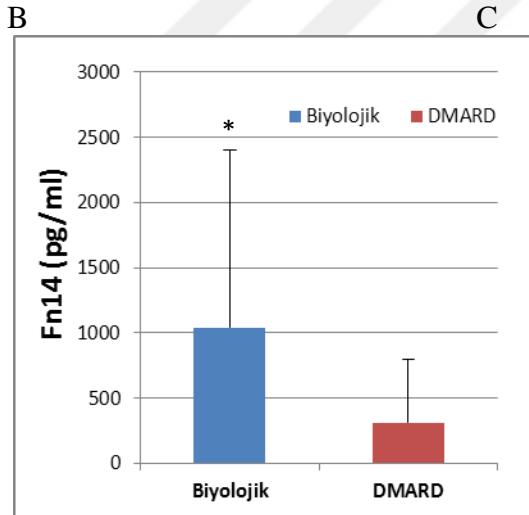
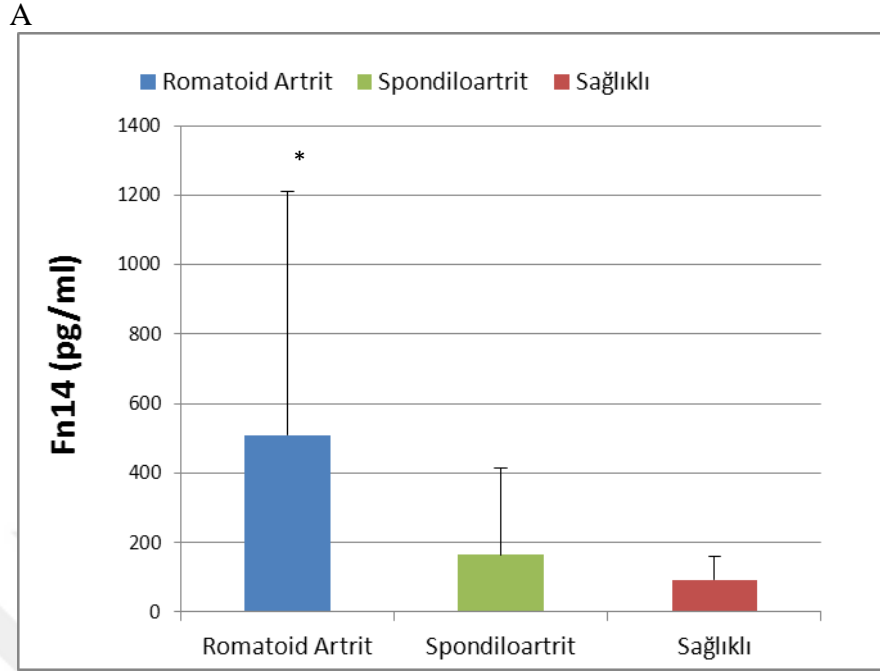
	<b>RA</b> (n=100)	<b>SpA</b> (n=50)	<b>Sağlıklı</b> (n=50)	<b>p</b>
<b>Cinsiyet n(%)</b>				0.41
Kadın	83 (83)	39 (78)	44 (88)	
Erkek	17 (17)	11 (22)	6 (12)	
<b>Yaş (yıl)</b>	48.1±11.9	45.4±10.6	47.4±7.3	0.34
<b>Hastalık süresi (ay)</b>	106±88.4	88.7±92.3	-	0.28
<b>Sistolik kan basıncı (mm/Hg)</b>	125.8±25.4	127.7±20.4	123.1±17.7	0.25
<b>Diastolik kan basıncı (mm/Hg)</b>	78.1±12.3	80±9.9	77.3±9.2	0.30
<b>Hipertansiyon n (%)</b>	33 (33)	12 (24)	7 (14)	<b>0.04</b>
<b>Hiperlipidemi n (%)</b>	12 (12)	8 (16)	1 (2)	0.06
<b>Bozulmuş açık glukozu n (%)</b>	8 (8)	6 (12)	3 (6)	0.54
<b>KAH aile öyküsü n (%)</b>	48 (48)	24 (48)	28 (56)	0.68
<b>Sigara n (%)</b>	37 (37)	24 (48)	16 (32)	0.15
<b>Obezite n (%)</b>	26 (26)	17 (34)	17 (34)	0.46
<b>Vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.2±5.5	27.9±5.0	28.4±5.7	0.45
<b>ESR (mm/h)</b>	24.9±20	21.6±13.8	20.4±13.7	0.27
<b>CRP (mg/dl)</b>	0.64±1.32	0.84±1.15	0.29±0.38	0.06
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>	199.1±43.4	214.0±32.2	196.7±31.7	<b>0.04</b>
<b>Trigliserit (mg/dl)</b>	111.1±61.3	129.4±62.5	114.6±64.9	0.23
<b>LDL (mg/dl)</b>	115.3±36.4	131.4±25.7	113.9±27.7	<b>&lt;0.01</b>
<b>HDL (mg/dl)</b>	61.7±17.3	56.9±14.8	59.8±19.5	0.28
<b>Kan şekeri (mg/dl)</b>	89.4±7.9	92.6±7.3	88.3±10.1	0.051
<b>Ürik asit (mg/dl)</b>	4.0±1.2	4.3±1.2	4.4±1.4	0.13
<b>Lökosit (mm<sup>3</sup>)</b>	7570±2360	7530±2830	6800±2100	0.15
<b>Hemoglobin (mg/dl)</b>	12.8±1.4	12.8±1.7	12.9±1.5	0.86
<b>Trombosit (x10<sup>3</sup> /uL)</b>	270±63	277±80	296±76	0.11

Serum çözünebilir TWEAK düzeyleri karşılaştırıldığında; RA (942.4±305.9 pg/ml), SpA (1087.2±311.0 pg/ml) ve sağlıklı kontroller (1061.3±402.8 pg/ml) arasında anlamlı derecede farklılık olduğu tespit edildi (p=0.005). RA grubunda, TWEAK düzeyinin SpA grubuna göre belirgin, sağlıklı kontrol grubu göre de istatistiksel anlamlılığa yakın derecede düşük olduğu görüldü. (RA'ya karşın SpA p=0.002, RA'ya karşın sağlıklı p=0.04) (tablo 6, şekil 8)



**Şekil 8:** RA, SpA ve sağlıklıların serum sTWEAK düzeyi dağılımları.  
\*RA'ya karşın SpA p=0.002. RA'ya karşın sağlıklı p=0.04

Serum Fn14 ölçümlerinde 3 grup arasında belirgin derecede farklılık olduğu görüldü (p=<0.001). RA grubunda (509.4±861.4 pg/ml), hem SpA (163.6±249.0 pg/ml) hem de sağlıklı kontrollere (91.6±67.9 pg/ml) göre anlamlı derecede yüksek bulundu (RA'ya karşın SpA p<0.001, RA'ya karşın sağlıklı p<0.001) (tablo 6, şekil 9A) RA hastalarında biyolojik tedavi alan ve seropozitif olanlarda Fn14 düzeyleri belirgin derecede yüksek bulundu (sırasıyla 1042±1363 karşın 312±451, p<0.01 ve 674±101 karşın 188±236, p<0.01) (şekil 9B ve C). Fn14 düzeyinin hastalık süresi ile pozitif yönde korele olduğu görüldü (r=0.38, p<0.01). Fn14 düzeyleri ile hastalık aktivitesi (DAS28) ve akut faz yanıtı arasında ilişki saptanmadı.

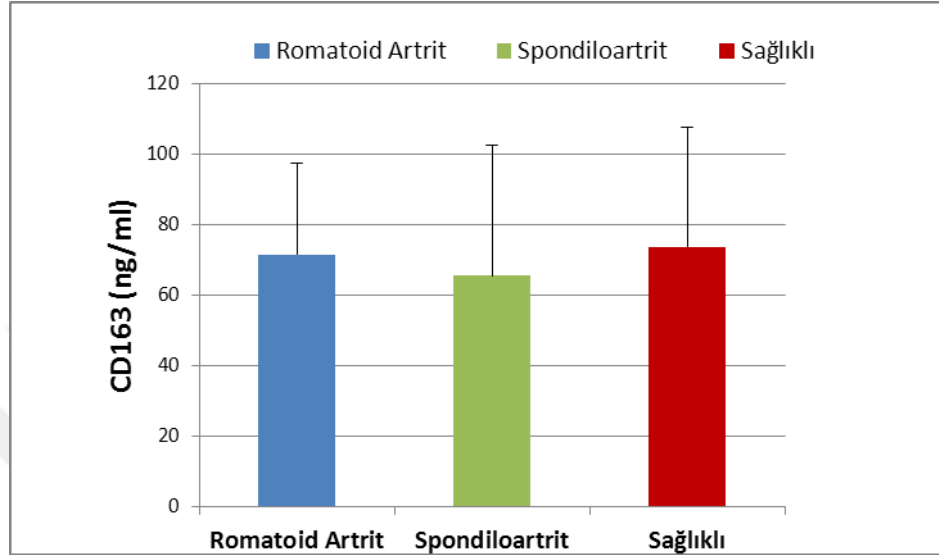


**Şekil 9: A)** RA, SpA ve sağlıklıların serum sFn14 düzeyi dağılımları. (RA'ya karşı SpA  $p < 0.001$ , RA'ya karşı sağlıklı  $p < 0.001$ ),

**B)** RA hastalarında biyolojik ve DMARD kullanan hastaların serum sFn14 düzeyleri (\*Biyolojik tedavi alanlara karşı DMARD alanlar,  $p < 0.01$ ),

**C)** RA hastalarında seropozitif ve hastaların serum sFn14 düzeyleri (\*Seropozitif hastalara karşı seronegatif hastalar,  $p < 0.01$ )

Serum çözülebilir CD163 sonuçları değerlendirildiğinde, üç grup arasında fark olmadığı görüldü (tablo 6, şekil 10). Serum TWEAK, Fn14 ve CD 163 düzeylerine göre grupların ortalama ve standart sapma değerlendirmeleri tablo 6’de gösterilmiştir.



Şekil 10: RA, SpA ve sağlıklıların serum sCD163 düzeyi dağılımları. p=0.289

Tablo 6: RA, SpA ve sağlıklı kontrollerde serum TWEAK, Fn14 ve CD163 sonuçları.

	RA hastaları (n=100)	SpA hastaları (n=50)	Sağlıklı kontrol (n=50)	P değeri*
<b>TWEAK (pg/ml)</b>				
mean±SD	942.4±305.9	1087.2±311.0	1061.3±402.8	0.005
median(min-max)	884.8(400-2045) **	1037.0(268-1690)	975.1(374-2843)	
<b>Fn14 (pg/ml)</b>				
mean±SD	509.4±861.4	163.6±249.0	91.6±67.9	<0.001
median(min-max)	177.0(26-5000) ***	70.2 (5-1262)	65.0 (11-313)	
<b>CD 163 (ng/ml)</b>				
mean±SD	71.5±26.9	65.4±37.5	73.7±34.5	0.289
median(min-max)	71.4 (13-145)	58.0 (21-157)	72.8 (25-124)	

\*Kruskal-Wallis Testi

\*\*Mann-Whitney U Testi; RA'ya karşı SpA p=0.002, RA'ya karşı sağlıklı p=0.04, SpA'ya karşı sağlıklı p=0.2

\*\*\* Mann-Whitney U Testi; RA'ya karşı SpA p<0.001, RA'ya karşı sağlıklı p<0.001, SpA'ya karşı sağlıklı p=0.7

Kardiyovasküler değerlendirmelerde, KİMK'na göre subklinik ateroskleroz varlığı (KİMK  $\geq 0.9$ mm) RA grubunda %13, SpA grubunda %12, sağlıklı kontrollerde %6 saptandı (p=0.4). KİMK ortalamaları açısından gruplar arasında fark tespit edilmedi (p=0.15) Aortik gerilim, aortik sertlik ve aortik elastikiyetin ise 3 grup arasında istatistiksel olarak belirgin derecede farklı olduğu görüldü (sırasıyla p=0.03, p=0.03, p=0.02). RA grubunda sağlıklılara göre aortik sertliğin daha yüksek (p=0.01), aortik gerilim ve elastikiyetinin ise daha düşük (p<0.01) olduğu saptandı. Grupların subklinik ateroskleroz değerlendirmesi için bakılan KİMK, aortik sertlik, aortik gerilim ve aortik elastikiyet ortalama ve standart sapma değerleri tablo 7'de verilmiştir.

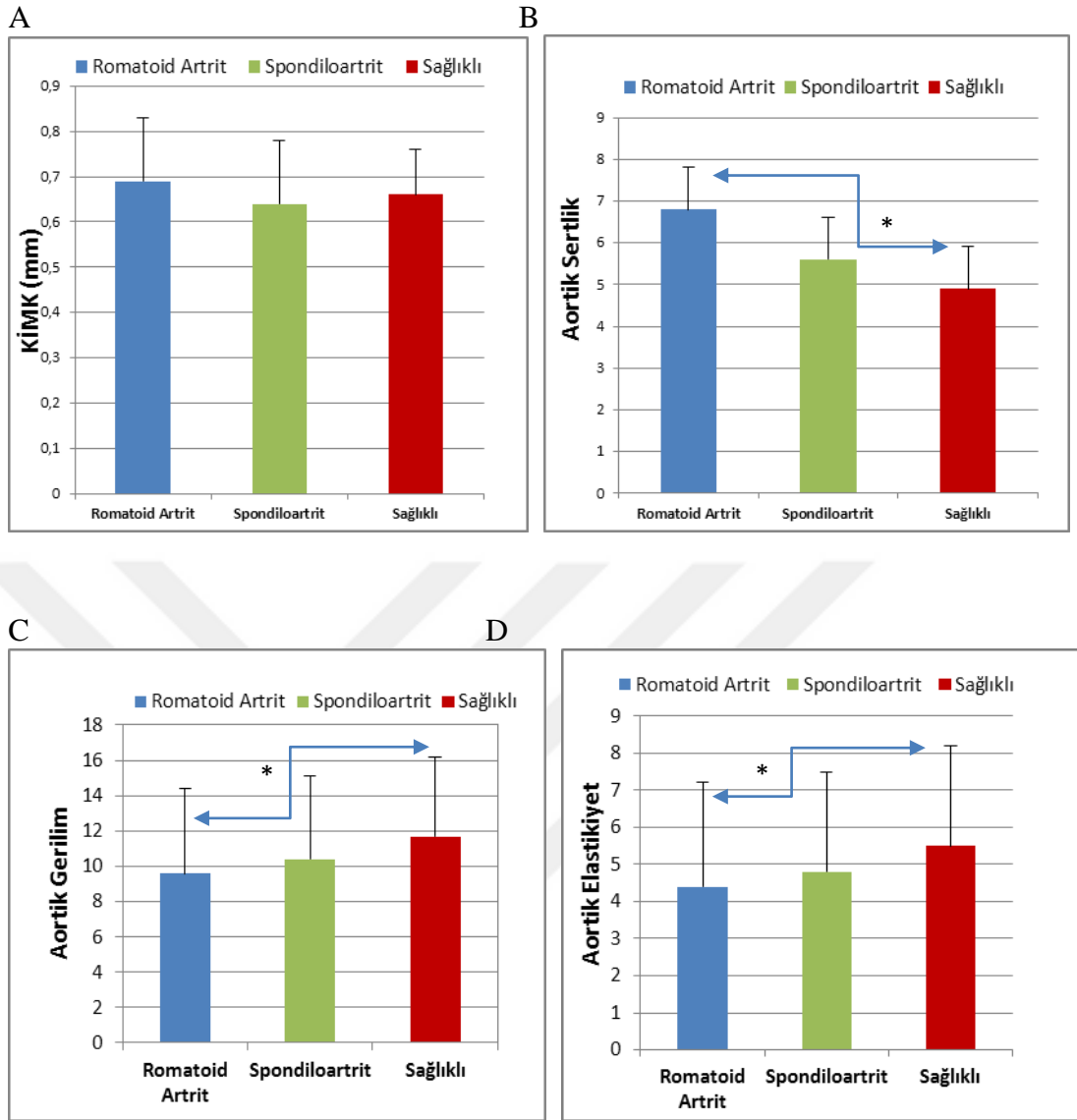
**Tablo 7:** RA ve SpA hastaları ile sağlıklı kontrollerde KİMK, aortik gerilim aortik sertlik ve aortik elastikiyet dağılımı

	RA hastası (n=100)	SpA hastası (n=50)	Sağlıklı kontrol (n=50)	p değeri *
<b>KİMK</b> mean±SD median(min-max)	0.69±0.14 0.70 (0.40-1.0)	0.64±0.14 0.70 (0.40-0.90)	0.66±0.10 0.60 (0.50-0.90)	0.15
<b>Ao Gerilim</b> mean±SD median(min-max)	9.6±4.8 8.1 (2.6-22.7)*	10.4±4.7 9.3 (2.8-22)	11.7±4.5 11.5 (2.6-25)	0.03
<b>Ao Sertlik</b> mean±SD median(min-max)	6.8±4.5 5.5 (1.9-22.3)**	5.6±3.1 4.6 (2-16.2)	4.9±3 4 (1.8-18.9)	0.03
<b>Ao Elastikiyet</b> mean±SD median(min-max)	4.4±2.8 3.6 (0.7-13.8)***	4.8±2.7 4.1 (1.1-12.5)	5.5±2.7 5 (0.9-11.4)	0.02

\* Mann-Whitney U Testi; RA'ya karşı sağlıklı p<0.01, RA'ya karşı SpA p=0.27, AS'ye karşı sağlıklı p=0.15

\*\* Mann-Whitney U Testi; RA'ya karşı sağlıklı p=0.01, RA'ya karşı SpA p=0.17, AS'ye karşı sağlıklı p=0.23

\*\*\* Mann-Whitney U Testi; RA'ya karşı sağlıklı p<0.01, RA'ya karşı SpA p=0.29, AS'ye karşı sağlıklı p=0.14



**Şekil 11:** RA, SpA ve sağlıklıların KIMK, Aortik sertlik, gerilim ve elastikiyet dağılımları. A) Gruplar arası KIMK dağılımı, p=0.1)

B) RA hastalarında aortik sertlik düzeyleri, p=0.03 (RA'ya karşın Sağlıklı p=0.01, RA'ya karşın SpA p=0.17)

C) RA hastalarında aortik gerilim düzeyleri ,p=0.03 (\*RA'ya karşın Sağlıklı p<0.01, RA'ya karşın SpA p=0.27)

D) RA hastalarında aortik elastikiyet düzeyleri, p=0.02 (\*RA'ya karşın Sağlıklı p<0.01, RA'ya karşın SpA p=0.29)

RA ve SpA hastalarında; serum TWEAK, Fn14, CD163 düzeyleri ile kardiyovasküler ölçümler, hastalık aktivitesi ve akut faz yüksekliği arasında korelasyon bulunamadı ( $p>0.05$ ). Kardiyovasküler parametreler ile klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren regresyon analizlerinde; KİMK, aortik sertlik, gerilim ve elastikiyetin sadece yaş ile ilişkili olduğu saptandı ( $p<0.01$ ), hastalık aktivitesi, akut faz değerleri ve kardiyovasküler risk faktörleri (hiperlipidemi, sigara kullanımı vs.) ise bu parametrelerle ilişkili bulunmadı ( $p>0.05$ ). İlaveten aortik elastikiyetin ortalama sistolik kan basıncı ile bağlantılı olduğu görüldü ( $p=0.02$ ).





## 5. TARTIŞMA:

RA uzun dönemde kardiyovasküler hastalık riskini arttıran kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bazı sitokinlerin (IL-6, MMP ve TNF), genetik faktörlerin (HLA-DRB1\*01 geni, NFκB sinyalizasyonunda, MHC ve INF salınımlarında polimorfizm), sigara, DM ve obezitenin hem RA hem de KAH patogeneğinde ortak risk oluşturduğu bilinmektedir (283-290). Bu ortak faktörler nedeni ile RA'da KAH görülme sıklığındaki artışın yanısıra, aterosklerozun daha hızlı progrese olduğu, plak rüptürü ve trombozun daha yüksek oranda görüldüğü ortaya koyulmuştur (291, 292). RA hastalarında yapılan çalışmalarda, seropozitiflik, yüksek hastalık aktivitesi, uzun hastalık süresi, kontrolsüz-tedavisiz hastalık ve ekstra-artiküler tutulumun artmış KVH riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (293-297).

Kardiyovasküler hastalığın henüz klinik bulgu vermeden saptanması, RA'da mortalite ve morbidite oranlarında azalmayı sağlamaktadır. Bu nedenle RA hastalarında subklinik ateroskleroz varlığını ortaya koymaya yönelik değerlendirmelerin düzenli olarak yapılması önerilmektedir. Subklinik aterosklerozu tespit etmede non-invaziv olması nedeni ile KİMK, aortik sertlik, gerilim ve elastisite değerlendirilmesi önemli bir yere sahiptir. Aterosklerozu tespit etmeye yönelik yapılan çalışmalarda KİMK artışının sadece bölgesel bir gösterge değil yaygın aterosklerozun işareti olduğu ortaya konulmuş, KAH ile eşdeğer olarak kabul edilmiştir (298-302). Aynı zamanda, artmış arteriyel sertlik, azalmış arteriyel elastikiyet ve gerilim, endotelial disfonksiyon ve damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle büyük arter sertliği ateroskleroz tespiti için basit bir ölçüm olarak ele alınabilmektedir (185, 186, 303, 304).

RA hastalarında subklinik ateroskleroz varlığını ve bunu predikte edebilecek serum belirteçlerini araştırmak üzere yaptığımız çalışmamızda, RA hastalarında sağlıklı kontrollere göre aortik sertliğin arttığı, elastikiyet ve gerilim parametrelerinin ise azaldığı gösterilmiştir, KİMK açısından ise bir farklılık tespit edilememiştir. Bu sonuç, literatürdeki verilerle benzer şekilde RA hastalarında artmış subklinik ateroskleroz varlığı lehine yorumlanmıştır.

İnflamasyon ve ateroskleroz oluşumunda görev alan multifonksiyonel bir sitokin olan TWEAK'ın birçok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir. Ancak normal popülasyonda serum düzeyinin referans aralığının tam olarak belirlenememiş olması, hastalık aktivitesi ve organ tutulum durumuna göre değişiklik göstermesi nedeni ile henüz tanı testi olarak kullanımının uygun olmadığı düşünülmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalar ile, TWEAK yolağının RA, sistemik lupus eritematozus ve multiple skleroz gibi çeşitli otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıklardaki rolü ortaya konmuş ve hastalık aktivitesi ile serumda artışı gösterilmiştir (7,215, 217). Diğer taraftan; skleroderma hastalarında yapılan bir çalışmada serum sTWEAK düzeylerinin pulmoner fibroz gelişen grupta düştüğü gösterilmiştir (212). Bu durum organ tutulumunun sTWEAK düzeyinde azalmaya mı neden oluyor sorusunu akıllara getirmektedir. RA hastalarında yapılan çalışmalara bakıldığında ise; sinoviyal doku hücre kültüründe hem TWEAK hem de Fn14 düzeyinin kontrol gruplarına göre oldukça yüksek olduğu ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi gösterilmiştir (199, 305). Park ve arkadaşları, RA hastalarında sinoviyal doku dışında serum örneklerinde de TWEAK düzeylerinin kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğunu göstermiş ve bunun hastalık aktivitesi ile doğru orantılı olduğunu ortaya koymuşlardır. Aynı çalışmada TNF alfa blokeri (etanercept) tedavisinin 12. haftasında serum TWEAK düzeyinin belirgin düşüş gösterdiği saptanmıştır (211). Diğer taraftan RA hastalarında inflamasyon dışında vasküler hasarın da artması beklenmektedir. Literatürde RA'da aterosklerozun sTWEAK düzeyine olan etkilerini gösteren bir çalışma yer almamaktadır.

Ateroskleroz patogeneğine göz atıldığında inflamasyon, endotel proliferasyonu, migrasyon, tromboz ve anjiogenez gibi çeşitli aşamalarda TWEAK/Fn14 etkileşiminin rol aldığı görülmektedir (6). TWEAK'ın proaterojenik etkisi olmasına rağmen aterosklerozda neden düştüğü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Olası mekanizmalar arasında ilk olarak, damar hasarı ile serumda yükselen Fn14 reseptörü veya çöpçü reseptör olan CD163 ile bağlanarak azaldığı düşünülmektedir. Bu mekanizmayı destekleyen çalışmalarda, sağlıklı dokuda çok düşük düzeyde ifade edilen Fn14'ün, aterosklerozda olduğu gibi damar duvar hasarı sonrasında kanda tespit edilebilir düzeylere yükseldiği saptanmış ve buna sTWEAK düzeyinde düşüşün eşlik ettiği gösterilmiştir (10, 192). Bir diğer

mekanizma olarak, ateroskleroz oluşumu ile membran bağlı formun sTWEAK'e dönüşümünün azalması ile üzerinde durulmaktadır (223). Yapılan bazı çalışmalarda aterosklerozun şiddeti ve aterosklerotik plak sayısı ile sTWEAK düzeyinin ters orantılı olması bu tezi doğrulamaktadır (234).

Çalışmamızda RA hastalarında hem SpA, hem de sağlıklı kontrollere göre serum TWEAK düzeyleri düşük, Fn14 düzeyleri ise belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Literatürdeki RA hastalarında yapılmış olan diğer çalışmalardan farklı olarak serum TWEAK düzeyinin düşük bulunması, hastaların büyük kısmının tam ya da kısmi remisyonda olması, seronegatif hasta sayısının fazla olması ve yaklaşık %30'unun biyolojik tedavi (sitokin blokeri) alması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. İnflamasyon bulguları düşük olan bu grupta, TWEAK düzeyinin azalmış, Fn14 düzeyinin ise artmış oluşu vasküler hasarın bir göstergesi olarak yorumlanmıştır. Bunu destekler şekilde ekokardiyografik değerlendirmelerde RA grubunda aortik parametrelerin bozulduğu ortaya koyulmuştur. Fn14 düzeylerinin daha ağır hasta grubunu temsil eden biyolojik tedavi alan ve seropozitif olan hastalarda daha yüksek olması ve hastalık süresi ile pozitif yönde korele bulunması bu grupta vasküler hasarın daha belirgin olduğunu düşündürmektedir.

CD163 düzeyleri açısından ise gruplar arasında fark gözlenmemiştir. Ancak CD163'ün TWEAK yolağını düzenleyip düzenlemediği halen tartışmalı bir konudur. Yapılan bazı çalışmalarda tek başına CD163 değerinin anlamlı sonuçlar ortaya koymadığı ancak sCD163/sTWEAK oranlarının anlamlı olabileceği gösterilmiştir (15, 306). Diğer taraftan Fick ve arkadaşları, CD163-TWEAK etkileşiminin biyolojik olarak anlamlı konsantrasyonlara ulaşmadığını göstermiştir (307).

Çalışmamızda RA grubunda aterosklerozun göstergelerinden olan aort sertliği, aort elastikiyeti ve gerilim parametrelerinde bozulma saptanmışken, KIMK ölçümlerinde farklılık tespit edilememiştir. KIMK artışının yaş ile doğru orantılı olduğu bilinmektedir. Literatürdeki verilerde KIMK'daki yıllık artışın erkeklerde 0.034 mm, kadınlarda 0.018 mm civarında olduğu gösterilmiştir (308,309). RA hastalarında yapılan çalışmalara bakıldığında, KIMK'nın bazı çalışmalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ortaya koyulmuştur. Ancak bu araştırmalarda yaş ortalamasının yaklaşık 55-59 yıl olduğu görülmektedir (310-311). Çalışmamızın

sonuçlarına benzer şekilde, daha genç hasta grubuna sahip (yaş ortalaması 51.8 yıl) RA hastalarını içeren bir başka araştırmada ise kontrol grubuna göre KİMK ölçümlerinde fark olmadığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmanın analizlerinde KİMK kalınlığının yaş ile istatistiksel açıdan anlamlı derecede doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (4). Çalışmamızda yaş ile ilişkili karıştırıcı faktörleri dışlamak amacıyla 70 yaş üstü hastalar alınmamış ve yaş ortalaması 48.1 yıl olarak tespit edilmiştir. Bu nedenlerle RA hastalarında kontrol gruplarına göre KİMK açısından ile fark saptanmayışı çalışma grubumuzun genç hastaları kapsamı ile ilişkili olarak yorumlanabilir.

Kardiyovasküler riski belirleyen parametreleri analiz eden çoklu regresyon değerlendirmemizde, klasik risk faktörleri olan hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara ve VKİ ile bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum hem hipertansiyon, hiperlipidemi ve obezite bulunan hasta sayısının az olmasına, hem de ilgili risk faktörlerinin tedavi altında iyi kontrollü seyretmesine bağlanmıştır. Nitekim hastaların tedavi altında ortalama kan basıncı ve kolesterol değerlerinin hedeflenen sınırlar arasında olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak; RA hastalarında kontrol gruplarına göre aortik sertliğin arttığı, aortik gerilim ve elastikiyetin ise azaldığı saptanmıştır. Beraberinde serum TWEAK düzeyinin düştüğü, Fn14 düzeyinin ise yükseldiği tespit edilmiştir. Düşük hastalık aktivitesine sahip olan hasta grubumuzda bu durum vasküler hasar ile ilişkilendirilmiştir. Bu ilişkiyi ortaya koymak amacıyla daha ağır seyirli ve geniş hasta grubunu içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Sen D, González-Mayda M, Brasington RD. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Jr.Rheum Dis Clin North Am.* 2014; 40(1): 27-49.
2. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(12): 1690-7.
3. Aubry MC, Maradit-Kremers H, Reinalda MS, Crowson CS, Edwards WD, Gabriel SE. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007; 34(5): 937-42.
4. van Breukelen-van der Stoep DF, van Zeben D, Klop B, van de Geijn GJ, Janssen HJ, Hazes MJ, Birnie E, van der Meulen N, De Vries MA, Castro Cabezas M. Association of Cardiovascular Risk Factors with Carotid Intima Media Thickness in Patients with Rheumatoid Arthritis with Low Disease Activity Compared to Controls: A Cross-Sectional Study. *PLoS One.* 2015; 10(10): e0140844.
5. Chicheportiche Y, Bourdon PR, Xu H, Hsu YM, Scott H, Hession C, Garcia I, Browning JL. TWEAK, a new secreted ligand in the tumor necrosis factor family that weakly induces apoptosis. *J Biol Chem.* 1997; 272(51): 32401-10.
6. Llauradó G, González-Clemente JM, Maymó-Masip E, Subías D, Vendrell J, Chacón MR. Serum levels of TWEAK and scavenger receptor CD163 in type 1 diabetes mellitus: relationship with cardiovascular risk factors. a case-control study. *PLoS One.* 2012; 7(8): e43919.
7. Bertin D, Stephan D, Khrestchatsky M, Desplat-Jégo S. Is TWEAK a Biomarker for Autoimmune/Chronic Inflammatory Diseases? *Front Immunol.* 2013; 4: 489.
8. Blanco-Colio LM. TWEAK/Fn14 Axis: A Promising Target for the Treatment of Cardiovascular Diseases. *Front Immunol.* 2014; 5: 3.

9. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, Sonne O, Hoffman HJ, Law SK, Moestrup SK. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature*. 2001; 409(6817): 198-201.
10. Moreno JA, Muñoz-García B, Martín-Ventura JL, Madrigal-Matute J, Orbe J, Páramo JA, Ortega L, Egido J, Blanco-Colio LM. The CD163-expressing macrophages recognize and internalize TWEAK: potential consequences in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009; 207(1): 103-10.
11. Blanco I, Wu P, Zheng T, Weng S, Michaelson JS, Burkly LC, Putterman C. Association of Urinary and Serum Soluble Fn14 Levels and TWEAK Levels with Lupus Nephritis Disease Activity. *Arthritis Rheum* 2010; 64: 838.
12. Valdivielso JM, Coll B, Martín-Ventura JL, Moreno JA, Egido J, Fernández E, Blanco-Colio LM. Soluble TWEAK is associated with atherosclerotic burden in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2013; 26(6):1105-13.
13. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, Carrero JJ, Yilmaz MI, Moreno JA, Gómez-Guerrero C, Ortiz A, Egido J. Vascular proteomics and the discovery process of clinical biomarkers: The case of TWEAK. *Proteomics Clin Appl*. 2011;5(5-6):281-8.
14. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, Muñoz-García B, Orbe J, Páramo JA, Michel JB, Ortiz A, Meilhac O, Egido J. Identification of soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) as a possible biomarker of subclinical atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(4):916-22
15. Rusu CC, Racasan S, Kacso IM, Ghervan L, Moldovan D, Potra A, Patiu IM, Bondor C, Caprioara MG. The association of high sCD163/sTWEAK ratio with cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2015; 47(12): 2023-30.
16. Levy AP, Purushothaman KR, Levy NS, Purushothaman M, Strauss M, Asleh R, Marsh S, Cohen O, Moestrup SK, Moller HJ, Zias EA, Benhayon D, Fuster V, Moreno PR. Downregulation of the hemoglobin scavenger receptor in individuals with diabetes and the Hp 2-2 genotype: implications for the response to intraplaque hemorrhage and plaque vulnerability. *Circ Res*. 2007; 101(1): 106-10.

17. Kralisch S, Ziegelmeier M, Bachmann A, Seeger J, Lössner U, Blüher M, Stumvoll M, Fasshauer M. Serum levels of the atherosclerosis biomarker sTWEAK are decreased in type 2 diabetes and end-stage renal disease. *Atherosclerosis*. 2008; 199(2): 440-4.
18. McMahon M, Skaggs BJ, Grossman JM, Sahakian L, Fitzgerald J, Wong WK, Lourenco EV, Ragavendra N, Charles-Schoeman C, Gorn A, Karpouzas GA, Taylor MB, Watson KE, Weisman MH, Wallace DJ, Hahn BH. A panel of biomarkers is associated with increased risk of the presence and progression of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66(1): 130-9.
19. Kvien TK, Scherer HU, Burmester GR. Pathogenesis and Clinical Aspects of Rheumatoid Arthritis. *Eular On-line Course on Rheumatic Diseases-module n5:1-54*.
20. Wolfe AM: The epidemiology of rheumatoid arthritis: a review. I. Surveys. *Bull Rheum Dis*. 1968; 19(2): 518-23.
21. Wood JW, Kato H, Johnson KG, Uda Y, Russell WJ, Duff IF. Rheumatoid arthritis in Hiroshima and Nagasaki, Japan. Prevalence, incidence, and clinical characteristics. *Arthritis Rheum*. 1967; 10(1): 21-31.
22. O'Brien WM, Bennett PH, Burch TA, Bunim JJ. A genetic study of rheumatoid arthritis and rheumatoid factor in Blackfeet and Pima Indians. *Arthritis Rheum*. 1967; 10(3): 163-79.
23. Engel A, Roberts J, Burch TA. Rheumatoid arthritis in adults. *Vital Health Stat* 11. 1966; (17): 1-43.
24. Mikkelsen WM, Dodge HJ, Duff IF, Kato H. Estimates of the prevalence of rheumatic diseases in the population of Tecumseh, Michigan, 1959-60. *J Chronic Dis*. 1967; 20(6): 351-69.
25. Karlson EW, Deane K. Environmental and gene-environment interactions and risk of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012; 38(2): 405-26.

26. Spector TD, Hochberg MC. The protective effect of the oral contraceptive pill on rheumatoid arthritis: an overview of the analytic epidemiological studies using meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 1990; 43(11): 1221-30.
27. van Zeben D, Hazes JM, Vandenbroucke JP, Dijkmans BA, Cats A. Diminished incidence of severe rheumatoid arthritis associated with oral contraceptive use. *Arthritis Rheum.* 1990; 33(10): 1462-5.
28. Harris ED Jr. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. Harris ED, Budd RC (editors) *Kelly's Textbook of Rheumatology. 7 th Edition*, Pennsylvania: Elsevier Saunders, 2005: 1043-1078.
29. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Harris ED, Budd RC (editors) *Kelly's Textbook of Rheumatology. 7 th Edition*, Pennsylvania: Elsevier Saunders, 2005: 996–1042.
30. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 1992; 117(10): 801-6.
31. Mattey DL, Hutchinson D, Dawes PT, Nixon NB, Clarke S, Fisher J, Brownfield A, Alldersea J, Fryer AA, Strange RC. Smoking and disease severity in rheumatoid arthritis: association with polymorphism at the glutathione S-transferase M1 locus. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(3): 640-6.
32. Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Merlino L, Mudano AS, Burma M, Folsom AR, Saag KG. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(1): 83-91.
33. van der Heijden IM, Wilbrink B, Tchvetverikov I, Schrijver IA, Schouls LM, Hazenberg MP, Breedveld FC, Tak PP. Presence of bacterial DNA and bacterial peptidoglycans in joints of patients with rheumatoid arthritis and other arthritides. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(3): 593-8.
34. Cole BC, Griffiths MM. Triggering and exacerbation of autoimmune arthritis by the *Mycoplasma arthritidis* superantigen MAM. *Arthritis Rheum.* 1993; 36(7): 994-1002.



35. Cohen BJ, Buckley MM, Clewley JP, Jones VE, Puttick AH, Jacoby RK. Human parvovirus infection in early rheumatoid and inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1986; 45(10): 832-8.
36. Blaschke S, Schwarz G, Moneke D, Binder L, Müller G, Reuss-Borst M. Epstein-Barr virus infection in peripheral blood mononuclear cells, synovial fluid cells, and synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000; 27(4): 866-73.
37. Nakagawa K, Brusica V, McColl G, Harrison LC. Direct evidence for the expression of multiple endogenous retroviruses in the synovial compartment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(4): 627-38.
38. Putrik P, Ramiro S, Keszei AP, Hmamouchi I, Dougados M, Uhlig T, Kvien TK, Boonen A. Lower education and living in countries with lower wealth are associated with higher disease activity in rheumatoid arthritis: results from the multinational COMORA study. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(3): 540-6.
39. Feng J, Chen Q, Yu F, Wang Z, Chen S, Jin Z, Cai Q, Liu Y, He J. Body Mass Index and Risk of Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(8): e2859.
40. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2001; 344(12): 907-16.
41. Lundy SK, Sarkar S, Tesmer LA, Fox DA. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. T lymphocytes. *Arthritis Res. Ther.* 2004; 9: 202.
42. Fleming A, Crown JM, Corbett M. Early rheumatoid disease. I. Onset. *Ann Rheum Dis.* 1976; 35(4): 357-60.
43. Fleming A, Benn RT, Corbett M, Wood PH. Early rheumatoid disease. II. Patterns of joint involvement. *Ann Rheum Dis.* 1976; 35(4): 361-4.
44. Brewerton DA. Hand deformities in rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis.* 1957; 16(2): 183-97.

45. Ilan DI, Rettig ME Rheumatoid arthritis of the wrist. *Bull Hosp Jt Dis.* 2003; 61(3-4): 179-85.
46. Souter WA. Surgery of the rheumatoid elbow. *Ann Rheum Dis.* 1990; 49 Suppl 2: 871-82.
47. Hench PK, Reid RT, Reames PM. Dissecting popliteal cyst simulating thrombophlebitis. *Ann Intern Med.* 1966; 64(6): 1259-64.
48. Geppert MJ, Sobel M, Bohne WH.: The Rheumatoid Foot: Part I. Forefoot. *Foot Ankle* 1992; 13 (5): 550-8
49. Davidson RC, Horn JR, Herndon JH, Grin OD. Brain-stem compression in rheumatoid arthritis. *JAMA.* 1977; 238(24): 2633-4.
50. Hamuryudan V: Romatoid Artrit in İliçin G. Biberoglu K. Süleymanlar G. Ünal S. İç Hastalıkları. 3. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., Ankara; 2012, 2497-2505.
51. Sayah A, English JC 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53(2):191-209
52. MacDonald WJ Jr, Crawford MH, Klippel JH, Zvaifler NJ, O'Rourke Echocardiographic assessment of cardiac structure and function in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 1977; 63(6): 890-6.
53. Voskuyl AE. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45 Suppl 4: 4-7.
54. Ahern M, Lever JV, Cosh J. Complete heart block in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1983; 42(4): 389-97.
55. Chatzidionisyu A, Catrina AI. The lung in rheumatoid arthritis, cause or consequence? *Curr Opin Rheumatol.* 2016; 28(1): 76-82.
56. Caplan A. Certain unusual radiological appearances in the chest of coal-miners suffering from rheumatoid arthritis. *Thorax.* 1953; 8(1): 29-37.

57. Dawson JK, Goodson NG, Graham DR, Lynch MP. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2000; 39(12): 1320-5.
58. Tong L, Thumboo J, Tan YK, Wong TY, Albani S. The eye: a window of opportunity in rheumatoid arthritis? *Nat Rev Rheumatol*. 2014; 10(9): 552-60.
59. Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, Launay-Vacher V, Rozenberg S, Mai Ba CU, Bourgeois P, Deray G. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47(3): 350-4.
60. Gridley G, McLaughlin JK, Ekblom A, Klareskog L, Adami HO, Hacker DG, Hoover R, Fraumeni JF Jr. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst*. 1993; 85(4): 307-11.
61. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 1996; 55(3): 190-2.
62. Turesson C, Matteson EL. Vasculitis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009; 21(1): 35-40.
63. Blackburn WD, Chatham WW. Laboratory findings in rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (Eds.). *Arthritis and Allied Conditions*. 13th ed. Pennsylvania: Williams and Wilkins; 1997, p.1089-102.
64. Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Raja AN, Ramdin HS, Vreugdenhil G, Breedveld FC, Swaak AJ. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis*. 1996; 55(3): 162-8.
65. Carson DA: Rheumatoid factor. In Kelly WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB (eds): *Textbook of Rheumatology*, 4th ed. Vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p 155.
66. Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van't Hof M, van de Putte LB, van Rijswijk MH, van Venrooij WJ, van Riel PL. The

- prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(8): 1831-5
67. van der Heijde DM. Radiographic imaging: the 'gold standard' for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000; 39 Suppl 1: 9-16.
  68. Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: A review. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 309-22.
  69. Naredo E, Iagnocco A. One year in review: ultrasound in arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34(1): 1-10.
  70. Ostergaard M, Hansen M, Jensen KE, Szkudlarek M, Pedersen-Zbinden B, Lorenzen I. New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier. *Arthritis Rheum* 2003; 48(8): 2128-31.
  71. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(9): 1580-8.
  72. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, Nell VK, Dunky A, Uffmann M, Smolen JS. Very recent onset arthritis--clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol.* 2002; 29(11): 2278-87.
  73. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, Mudano A, Pisu M, Elkins-Melton M, Outman R, Allison JJ, Suarez Almazor M, Bridges SL Jr, Chatham WW, Hochberg M, MacLean C, Mikuls T, Moreland LW, O'Dell J, Turkiewicz AM, Furst DE; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and

- biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(6): 762-84.
74. Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician.* 2005; 72(6): 1037-47.
  75. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1999; 340(24): 1888-99.
  76. O'Dell JR. Romatoid Artrit. in Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine.* Çeviren: Ünal S. 24. Basım, Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., Ankara, 2015, 1681-9
  77. Kirwan JR. Combination therapy including glucocorticoids: the new gold standard for early treatment in rheumatoid arthritis? *Ann Intern Med.* 2012; 156(5): 390-1.
  78. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-46.
  79. Rüeegsegger P, Medici TC, Anliker M. Corticosteroid-induced bone loss. A longitudinal study of alternate day therapy in patients with bronchial asthma using quantitative computed tomography. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983; 25(5): 615-20.
  80. Kyburz D, Finckh A. The importance of early treatment for the prognosis of rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly.* 2013; 143: 13865.
  81. Inotai A, Mészáros A. Determinants of NSAID choice in rheumatoid arthritis--a drug utilization study. *Acta Pol Pharm.* 2012; 69(4): 773-7.
  82. Meier FM, Frerix M, Hermann W, Müller-Ladner U. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. *Immunotherapy.* 2013; 5(9): 955-74.
  83. McInnes IB, Jacobs JWG, Woodburn J, van Laar JM. Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Eular On-line Course on Rheumatic Disease-module n6.1-29.*
  84. Rau R, Herborn G, Karger T, Werdier D. Retardation of radiologic progression in rheumatoid arthritis with methotrexate therapy. A controlled study. *Arthritis Rheum.* 1991; 34(10): 1236-44.

85. Jeurissen ME, Boerbooms AM, van de Putte LB, Doesburg WH, Lemmens AM. Influence of methotrexate and azathioprine on radiologic progression in rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1991; 114(12): 999-1004.
86. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen JS. Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003; 21(5 Suppl 31): 179-85.
87. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, Garwood V, Maloley P, Klassen LW, Wees S, Klein H, Moore GF. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med.* 1996; 334(20): 1287-91.
88. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(7): 1094-9.
89. Svartz N. Salazopyrin, a new Sulfanilamide preparation. A. Therapeutic results in rheumatic polyarthritis. B. Therapeutic results in ulcerative colitis. C. Toxic manifestations in treatment with sulphanilamide preparations. *Acta Med Scand.* 1942; 110: 577-98.
90. Hannonen P, Möttönen T, Hakola M, Oka M. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. A 48-week double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1993; 36(11): 1501-9.
91. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, van Zeben D, Dijkmans BA, Peeters AJ, Jacobs P, van den Brink HR, Schouten HJ, van der Heijde DM, Boonen A, van der Linden S. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1997; 350(9074): 309-18.
92. [No authors listed]. A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: the HERA Study. *Am J Med.* 1995; 98(2): 156-68.

93. Fox RI. Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1998; 53: 20-6
94. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, Fox R, Moreland L, Olsen N, Furst D, Caldwell J, Kaine J, Sharp J, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med.* 1999; 159(21): 2542-50
95. Calabrò A, Caterino AL, Elefante E, Valentini V, Vitale A, Talarico R, Cantarini L, Frediani B. One year in review 2016: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34(3): 357-72
96. Maini RN, Taylor PC. Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis. *Annu Rev Med* 2000; 51: 207-29
97. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M, Lipsky P. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet.* 1999; 354(9194): 1932-9
98. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, Jackson CG, Lange M, Burge DJ. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* 1999; 340(4): 253-9
99. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martín Mola E, Pavelka K, Sany J, Settas L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; 363(9410): 675-81
100. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT. The PREMIER study: A

multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(1): 26-37

101. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, Hsia EC, Han J, Wagner C, Xu Z, Visvanathan S, Rahman MU. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(4): 964-75
102. Weinblatt ME, Bingham CO 3rd, Mendelsohn AM, Kim L, Mack M, Lu J, Baker D, Westhovens R. Intravenous golimumab is effective in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy with responses as early as week 2: results of the phase 3, randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled GO-FURTHER trial. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(3): 381-9
103. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, Brown D, Robinson M, Bourne T. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13(11): 1323-32
104. Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijckens K, van Vollenhoven RF, Kavanaugh A, Schiff M, Burmester GR, Strand V, Vencovsky J, van der Heijde D. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(6): 797-804
105. Keystone E, Heijde Dv, Mason D Jr, Landewé R, Vollenhoven RV, Combe B, Emery P, Strand V, Mease P, Desai C, Pavelka K. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(11): 3319-29



106. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, Alecock E, Lee J, Kremer J. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(11): 1516-23
107. Hashizume M, Tan SL, Takano J, Ohsawa K, Hasada I, Hanasaki A, Ito I, Mihara M, Nishida K. Tocilizumab, a humanized anti-IL-6R antibody, as an emerging therapeutic option for rheumatoid arthritis: molecular and cellular mechanistic insights. *Int Rev Immunol.* 2015; 34(3): 265-79
108. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, Stevens RM, Shaw T. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004; 350(25): 2572-81
109. Peterfy C, Emery P, Tak PP, Østergaard M, DiCarlo J, Otsa K, Navarro Sarabia F, Pavelka K, Bagnard MA, Gylvin LH, Bernasconi C, Gabriele A. MRI assessment of suppression of structural damage in patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab: results from the randomised, placebo-controlled, double-blind RA-SCORE study. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(1): 170-7
110. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, Gomez-Reino J, Grassi W, Haraoui B, Shergy W, Park SH, Genant H, Peterfy C, Becker JC, Covucci A, Helfrick R, Bathon J. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(12): 1870-7
111. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitis G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(2): 325-31

112. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, Gabriel SE. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(2): 402-11
113. Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(11): 1595-601
114. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005; 352(16): 1685-95
115. Bugan B, Celik T. Koroner arter hastalığı. *J Clin Anal Med.* 2014;5(2):159-63
116. Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc Dis.* 2002; 13 Suppl 1: 1-6
117. Park KH, Park WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. *J Korean Med Sci.* 2015; 30(9): 1213-25
118. Soeki T, Sata M. Inflammatory Biomarkers and Atherosclerosis. *Int Heart J.* 2016; 57(2): 134-9
119. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15(5): 551-61
120. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 2011; 473(7347): 317-25
121. Hansson G, Libby P. The role of the lymphocyte. In: Fuster V, Ross R, Topol E, eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease.* New York, NY: Lippincott-Raven; 1996: 557-68
122. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26
123. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, Simes RJ, Durrington P, Hitman GA, Welch KM, DeMicco DA, Zwinderman AH, Clearfield MB, Downs JR, Tonkin AM, Colhoun HM, Gotto AM, Ridker PM, Kastelein JJ.

- Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a metaanalysis. *JAMA* 2012; 307: 1302-9
124. Delporte C, Van Antwerpen P, Vanhamme L, Roumeguère T, Zouaoui Boudjeltia K. Low-density lipoprotein modified by myeloperoxidase in inflammatory pathways and clinical studies. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 971579
  125. Profumo E, Di Franco M, Buttari B, Masella R, Filesi C, Tosti ME, Scrivo R, Scarno A, Spadaro A, Saso L, Riganò R. Biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 503942
  126. Ahmed HM, Youssef M, Mosaad YM. Antibodies against oxidized low-density lipoprotein are associated with subclinical atherosclerosis in recent-onset rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2010; 29 (11): 1237-43
  127. Mayr M, Kiechl S, Tsimikas S, Miller E, Sheldon J, Willeit J, Witztum JL, Xu Q. Oxidized low-density lipoprotein autoantibodies, chronic infections, and carotid atherosclerosis in a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2436-43
  128. Peters MJ, van Halm VP, Nurmohamed MT, Damoiseaux J, Tervaert JW, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Relations between autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein, inflammation, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35: 1495-9
  129. Ansell BJ, Fonarow GC, Navab M, Fogelman AM. Modifying the anti-inflammatory effects of high-density lipoprotein. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9: 57-63
  130. Berg K. A new serum type system in man--the Ip system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963; 59: 369-82
  131. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009; 302: 412-23

132. Tomasian D, Keaney JF, Vita JA. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc Res.* 2000; 47: 426-35
133. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105(9): 1135-43
134. Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation.* 2004; 113(13): 1708-14
135. Karbach S, Wenzel P, Waisman A, Munzel T, Daiber A. eNOS uncoupling in cardiovascular diseases--the role of oxidative stress and inflammation. *Curr Pharm Des.* 2014; 20(22): 3579-94
136. Epstein SE, Zhu J, Burnett MS, Zhou YF, Vercellotti G, Hajjar D. Infection and atherosclerosis: potential roles of pathogen burden and molecular mimicry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20(6): 1417-20
137. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet.* 1997; 350(9075): 430-6
138. Oz F, Cizgici AY, Oflaz H, Elitok A, Karaayvaz EB, Mercanoglu F, Bugra Z, Omer B, Adalet K, Oncul A. Impact of vitamin D insufficiency on the epicardial coronary flow velocity and endothelial function. *Coron Artery Dis.* 2013;24(5):392-7
139. Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardeña G. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 902: 230-9
140. Jamrozik K. Epidemiology of atherosclerotic disease. In: Michael H. Crawford, John P. DiMarco, editors. *Cardiology.* St. Louis: Mosby; 2001. 1, 2.1-2.14.
141. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol.* 2015; 11(7): 390-400.
142. Spasovski D, Latifi A, Osmani B, Krstevska-Balkanov S, Kafedizska I, Slaninka-Micevska M, Dejanova B, Alabakovska S, Balkanov T. Determination of the diagnostic values of asymmetric dimethylarginine as an indicator for evaluation of

- the endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis*. 2013; 2013: 818037.
143. Yang X, Chang Y, Wei W. Endothelial Dysfunction and Inflammation: Immunity in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016: 6813016.
  144. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *The New England Journal of Medicine*. 2000; 34(12): 836–43
  145. Ku IA, Imboden JB, Hsue PY, Ganz P. Rheumatoid arthritis: a model of systemic inflammation driving atherosclerosis. *Circulation Journal*. 2009; 73(6): 977–85
  146. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus. *Annu Rev Med*. 2013; 64: 249-63
  147. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(4): 460-9
  148. Hahn BH, Grossman J, Ansell BJ, Skaggs BJ, McMahon M. Altered lipoprotein metabolism in chronic inflammatory states: proinflammatory high-density lipoprotein and accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10(4): 213
  149. Ajeganova S, de Faire U, Jogestrand T, Frostegård J, Hafström I. Carotid atherosclerosis, disease measures, oxidized low-density lipoproteins, and atheroprotective natural antibodies for cardiovascular disease in early rheumatoid arthritis -- an inception cohort study. *J Rheumatol*. 2012; 39(6): 1146-54
  150. Schultz O, Oberhauser F, Saech J, Rubbert-Roth A, Hahn M, Krone W, Laudes M. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein(a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS One* 2010; 5: e14328
  151. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, Shintani A, Avalos I, Sokka T, Raggi P, Pincus T, Stein CM. Inflammation associated insulin resistance: differential effects in

- rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2105-12
152. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008; 121(Suppl 1): 21-31
  153. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, Tracy RP, Rubin SM, Harris TB, Pahor M. Inflammatory markers and cardiovascular disease (The Health, Aging and Body Composition [Health ABC] Study). *Am J Cardiol.* 2003; 92(5): 522-8
  154. Waehre T, Yndestad A, Smith C, Haug T, Tunheim SH, Gullestad L, Frøland SS, Semb AG, Aukrust P, Damås JK. Increased expression of interleukin-1 in coronary artery disease with downregulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation* 2004; 109: 1966-72
  155. van Sij AM, Peters MJ, Knol DK, de Vet HC, Gonzalez-Gay MA, Smulders YM, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011; 40(5): 389-97
  156. Tomasson G, Aspelund T, Jonsson T, Valdimarsson H, Felson DT, Gudnason V. Effect of rheumatoid factor on mortality and coronary heart disease. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(9): 1649-54
  157. Hjeltnes G, Hollan I, Førre Ø, Wiik A, Mikkelsen K, Agewall S. Anti-CCP and RF IgM: predictors of impaired endothelial function in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol.* 2011; 40(6): 422-7
  158. Lazaros G, Tousoulis D. Rheumatoid Arthritis and Atherosclerosis: Could Common Pathogenesis Translate Into Common Therapies? *Hellenic J Cardiol.* 2015; 56(5): 414-7
  159. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, Stevens BA, Tobias M, Reddi K, Stanwix AE. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005; 32(3): 435-42

160. Del Rincón I, O'Leary DH, Freeman GL, Escalante A. Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2007; 195(2): 354-60
161. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, and Symmons DPM. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis & Rheumatism* 2002; 46(8): 2010–19
162. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *The American Journal of Medicine* 2008; 121(10):9–14
163. Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2012; 23(4): 222–31
164. Hannawi S, Haluska B, Marwick TH, Thomas R. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2007; 9(6): R116
165. Georgiadis AN, Voulgari PV, Argyropoulou MI, Alamanos Y, Elisaf M, Tselepis AD, Drosos AA. Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2008; 38(1): 13-9
166. El-Barbary AM, Kassem EM, El-Sergany MA, Essa SA, Eltomey MA. Association of anti-modified citrullinated vimentin with subclinical atherosclerosis in early rheumatoid arthritis compared with anti-cyclic citrullinated peptide. *J Rheumatol*. 2011; 38(5): 828-34
167. Turiel M, Atzeni F, Tomasoni L, de Portu S, Delfino L, Bodini BD, Longhi M, Sitia S, Bianchi M, Ferrario P, Doria A, De Gennaro Colonna V, Sarzi-Puttini P. Non-invasive assessment of coronary flow reserve and ADMA levels: a case-control study of early rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48(7): 834-9
168. Saiki O, Takao R, Naruse Y, Kuhara M, Imai S, Uda H. Infliximab but not methotrexate induces extra-high levels of VLDL-triglyceride in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007; 34(10): 1997-2004

169. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53(12): 2143-54
170. Sattar N, Crompton P, Cherry L, Kane D, Lowe G, McInnes IB. Effects of tumor necrosis factor blockade on cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis: a double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(3): 831-9
171. van Sijl AM, Peters MJ, Knol DL, de Vet RH, Sattar N, Dijkmans BA, Smulders YM, Nurmohamed MT. The effect of TNF-alpha blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 41(3): 393-400
172. Daïen CI, Duny Y, Barnetche T, Daurès JP, Combe B, Morel. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis. *J. Ann Rheum Dis*. 2012; 71(6): 862-8
173. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, Ostor AJ, Edwards CJ. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49(2): 295-307
174. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1173-7
175. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor alpha therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 522-9
176. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Curzen N, Kiely P, Quinn M, Choy E, Ostor AJ, Edwards CJ. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50(3): 518-31



177. Curtis JR, John A, Baser O. Dyslipidemia and changes in lipid profiles associated with rheumatoid arthritis and initiation of anti-TNF therapy. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 1282-91
178. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1100-4
179. Navarro-Millán I, Charles-Schoeman C, Yang S, Bathon JM, Bridges SL Jr, Chen L, Cofield SS, Dell'Italia LJ, Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR. Changes in lipoproteins associated with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(6): 1430-8
180. Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38: 372-81
181. García-Gómez C, Nolla JM, Valverde J, Narváez J, Corbella E, Pintó X. High HDL-cholesterol in women with rheumatoid arthritis on low-dose glucocorticoid therapy. *Eur J Clin Invest* 2008; 38: 686-92
182. Hürlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, Béchir M, Spieker LE, Neidhart M, Michel BA, Gay RE, Lüscher TF, Gay S, Ruschitzka F. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2002; 106(17): 2184-7
183. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, Woodworth T, Gomez-Reino JJ. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(10): 2968-80
184. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness a new cardiovascular risk factor. *Am J Epidemiol.* 1994; 140(8): 669-82

185. Nicole M, Van Popole MD, Diederick E. Association between arterial stiffness and atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Stroke*. 2001; 32(2): 454-60
186. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Porcellati C. Risk stratification of left ventricular hypertrophy in systemic hypertension using noninvasive ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Cardiol*. 1990; 66(5): 583-90
187. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459-67
188. Tylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intimal medial thickness. *Circulation* 2002; 106: 2055-60
189. Seo WS, Oh HS. The circadian rhythms of blood pressure and heart rate in the hypertensive subjects: dippers and non-dippers. *Yonsei Med J* 2002; 43: 320-8
190. Levy D, Anderson KM, Savage D, et al. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: Prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *An Intern Med*. 1988; 108: 7-13
191. Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Sitokiner. *T Klin J Med Sci*. 1997; 17: 65-74
192. Winkles JA. The TWEAK-Fn14 cytokine-receptor axis: discovery, biology and therapeutic targeting. *Nat Rev Drug Discov*. 2008; 7(5): 411-25
193. Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3(9): 745-56
194. Park JS, Kwok SK, Lim MA, Oh HJ, Kim EK, Jhun JY, Ju JH, Park KS, Park YW, Park SH, Kim HY, Cho YG, Cho ML. TWEAK promotes osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Am J Pathol*. 2013; 183(3): 857-67

195. Wajant H. The TWEAK-Fn14 system as a potential drug target. *Br J Pharmacol.* 2013; 170(4): 748-64
196. Xu WD, Zhao Y, Liu Y. Role of the TWEAK/Fn14 pathway in autoimmune diseases. *Immunol Res.* 2016; 64(1): 44-50
197. Maecker H, Varfolomeev E, Kischkel F, Lawrence D, LeBlanc H, Lee W, Hurst S, Danilenko D, Li J, Filvaroff E, Yang B, Daniel D, Ashkenazi A. TWEAK attenuates the transition from innate to adaptive immunity. *Cell.* 2005;123(5): 931-44
198. Desplat-Jégo S, Feuillet L, Creidy R, Malikova I, Rance R, Khrestchatisky M, Hahm K, Burkly LC, Pelletier J, Boucraut J. TWEAK is expressed at the cell surface of monocytes during multiple sclerosis. *J Leukoc Biol.* 2009; 85(1): 132-5
199. Dharmapatni AA, Smith MD, Crotti TN, Holding CA, Vincent C, Weedon HM, Zannettino AC, Zheng TS, Findlay DM, Atkins GJ, Haynes DR. TWEAK and Fn14 expression in the pathogenesis of joint inflammation and bone erosion in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13(2): R51
200. Schwartz N, Su L, Burkly LC, Mackay M, Aranow C, Kollaros M, Michaelson JS, Rovin B, Putterman C. Urinary TWEAK and the activity of lupus nephritis. *J Autoimmun.* 2006; 27(4): 242-50
201. Wiley SR, Winkles JA. TWEAK, a member of the TNF superfamily, is a multifunctional cytokine that binds the TweakR/Fn14 receptor. *Cytokine & growth factor reviews.* 2003; 14: 241-9
202. Burkly LC, Michaelson JS, Hahm K, Jakubowski A, Zheng TS: TWEAKing tissue remodeling by a multifunctional cytokine: role of TWEAK/Fn14 pathway in health and disease. *Cytokine* 2007; 40: 1-16
203. Perper SJ, Browning B, Burkly LC, Weng S, Gao C, Giza K, Su L, Tarilonte L, Crowell T, Rajman L, Runkel L, Scott M, Atkins GJ, Findlay DM, Zheng TS, Hess H. TWEAK is a novel arthritogenic mediator. *J Immunol.* 2006;177(4):2610-20

204. Campbell S, Burkly LC, Gao HX, Berman JW, Su L, Browning B, Zheng T, Schiffer L, Michaelson JS, Putterman C: Proinflammatory effects of TWEAK/ Fn14 interactions in glomerular mesangial cells. *J Immunol* 2006; 176: 1889-98
205. Harada N, Nakayama M, Nakano H, Fukuchi Y, Yagita H, Okumura K: Proinflammatory effect of TWEAK/Fn14 interaction on human umbilical vein endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 299: 488-93
206. Hosokawa Y, Hosokawa I, Ozaki K, Nakae H, Matsuo T: Proinflammatory effects of tumour necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) on human gingival fibroblasts. *Clin Exp Immunol* 2006; 146: 540-9
207. Chicheportiche Y, Chicheportiche R, Sizing I, Thompson J, Benjamin CB, Ambrose C, Dayer JM: Proinflammatory activity of TWEAK on human dermal fibroblasts and synoviocytes: blocking and enhancing effects of anti-TWEAK monoclonal antibodies. *Arthritis Res* 2002; 4: 126-33
208. Saas P, Boucraut J, Walker PR, Quiquerez AL, Billot M, Desplat-Jego S, Chicheportiche Y, Dietrich PY. TWEAK stimulation of astrocytes and the proinflammatory consequences. *Glia*. 2000; 32(1): 102-7
209. Nakayama M, Ishidoh K, Kojima Y, Harada N, Kominami E, Okumura K, Yagita H. Fibroblast growth factor-inducible 14 mediates multiple pathways of TWEAK-induced cell death. *J Immunol*. 2003; 170(1): 341-8
210. Wisniacki N, Amaravadi L, Galluppi GR, Zheng TS, Zhang R, Kong J, Burkly LC. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of anti-TWEAK monoclonal antibody in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 2013; 35(8): 1137-49
211. Park MC, Chung SJ, Park YB, Lee SK. Relationship of serum TWEAK level to cytokine level, disease activity, and response to anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2008; 37(3): 173-8
212. Yanaba K, Yoshizaki A, Muroi E, Hara T, Ogawa F, Usui A, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, Sato S. Elevated circulating TWEAK levels in systemic sclerosis:

- association with lower frequency of pulmonary fibrosis. *J Rheumatol.* 2009; 36(8): 1657-62
213. Lee SH, Kim TS, Choi Y, Lorenzo J. Osteoimmunology: cytokines and the skeletal system. *BMB Rep.* 2008 Jul 31;41(7):495-510.
  214. Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y. Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system. *Endocr Rev.* 2008; 29(4): 403-40.
  215. Choe JY, Kim SK. Serum TWEAK as a biomarker for disease activity of systemic lupus erythematosus. *Inflamm Res.* 2016;65(6):479-88.
  216. Liu ZC, Zhou QL, Li XZ, Yang JH, Ao X, Veeraragoo P, Zuo XX. Elevation of human tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis in peripheral blood mononuclear cells is correlated with disease activity and lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Cytokine.* 2011; 53(3): 295-300.
  217. Schwartz N, Rubinstein T, Burkly LC, Collins CE, Blanco I, Su L, Hojaili B, Mackay M, Aranow C, Stohl W, Rovin BH, Michaelson JS, Putterman C. Urinary TWEAK as a biomarker of lupus nephritis: a multicenter cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11(5): R143
  218. Chorianopoulos E, Jarr K, Steen H, Giannitsis E, Frey N, Katus HA. Soluble TWEAK is markedly upregulated in patients with ST-elevation myocardial infarction and related to an adverse short-term outcome. *Atherosclerosis.* 2010; 211(1): 322-6.
  219. Inta I, Frauenknecht K, Dörr H, Kohlhof P, Rabsilber T, Auffarth GU, Burkly L, Mittelbronn M, Hahm K, Sommer C, Schwaninger M. Induction of the cytokine TWEAK and its receptor Fn14 in ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2008; 275(1-2): 117-20.
  220. Chorianopoulos E, Rosenberg M, Zugck C, Wolf J, Katus HA, Frey N. Decreased soluble TWEAK levels predict an adverse prognosis in patients with chronic stable heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11(11): 1050-6.
  221. Moreno JA, Dejouvencel T, Labreuche J, Smadja DM, Dussiot M, Martin-Ventura JL, Egido J, Gaussem P, Emmerich J, Michel JB, Blanco-Colio LM, Meilhac O.

- Peripheral artery disease is associated with a high CD163/TWEAK plasma ratio. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30(6): 1253-62.
222. Martín-Ventura JL, Lindholt JS, Moreno JA, Vega de Céniga M, Meilhac O, Michel JB, Egido J, Blanco-Colio LM. Soluble TWEAK plasma levels predict expansion of human abdominal aortic aneurysms. *Atherosclerosis.* 2011; 214(2): 486-9.
223. Yilmaz MI, Carrero JJ, Ortiz A, Martín-Ventura JL, Sonmez A, Saglam M, Yaman H, Yenicesu M, Egido J, Blanco-Colio LM. Soluble TWEAK plasma levels as a novel biomarker of endothelial function in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(11): 1716-23
224. Karadurmus N, Tapan S, Cakar M, Naharci I, Celik T, Tasci I, Sayin S, Dogan T, Turker T, Erbil MK, Saglam K. Lower plasma soluble TWEAK concentration in patients with newly diagnosed hypertension. *Clin Invest Med.* 2012; 35(1): 20-6
225. Vendrell J, Maymó-Masip E, Tinahones F, García-España A, Megia A, Caubet E, García-Fuentes E, Chacón MR. Tumor necrosis-like weak inducer of apoptosis as a proinflammatory cytokine in human adipocyte cells: up-regulation in severe obesity is mediated by inflammation but not hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(6): 2983-92
226. Kataria NG, Bartold PM, Dharmapatni AA, Atkins GJ, Holding CA, Haynes DR. Expression of tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and its receptor, fibroblast growth factor-inducible 14 protein (Fn14), in healthy tissues and in tissues affected by periodontitis. *J Periodontal Res.* 2010; 45(4):564-73
227. Carrero JJ, Ortiz A, Qureshi AR, Martín-Ventura JL, Bárány P, Heimbürger O, Marrón B, Metry G, Snaedal S, Lindholm B, Egido J, Stenvinkel P, Blanco-Colio LM. Additive effects of soluble TWEAK and inflammation on mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(1): 110-8
228. Wiley SR, Cassiano L, Lofton T, Davis-Smith T, Winkles JA, Lindner V, Liu H, Daniel TO, Smith CA, Fanslow WC. A novel TNF receptor family member binds TWEAK and is implicated in angiogenesis. *Immunity* 2001; 15: 837-46

229. Muñoz-García B, Martín-Ventura JL, Martínez E, Sánchez S, Hernández G, Ortega L, Ortiz A, Egido J, Blanco-Colio LM. Fn14 is upregulated in cytokine-stimulated vascular smooth muscle cells and is expressed in human carotid atherosclerotic plaques: modulation by atorvastatin. *Stroke*. 2006; 37(8): 2044-53
230. Feng SL, Guo Y, Factor VM, Thorgeirsson SS, Bell DW, Testa JR, Peifley KA, Winkles JA. The Fn14 immediate-early response gene is induced during liver regeneration and highly expressed in both human and murine hepatocellular carcinomas. *Am J Pathol*. 2000; 156(4): 1253-61
231. Brown SA, Richards CM, Hanscom HN, Feng SL, Winkles JA. The Fn14 cytoplasmic tail binds tumour-necrosis-factor-receptor-associated factors 1, 2, 3 and 5 and mediates nuclear factor-kappaB activation. *Biochem J*. 2003; 371(Pt 2): 395-403
232. Han S, Yoon K, Lee K, Kim K, Jang H, Lee NK, Hwang K, Young Lee S. TNF-related weak inducer of apoptosis receptor, a TNF receptor superfamily member, activates NF-kappa B through TNF receptor-associated factors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;305(4): 789-96
233. Bossen C, Ingold K, Tardivel A, Bodmer JL, Gaide O, Hertig S, Ambrose C, Tschopp J, Schneider P. Interactions of tumor necrosis factor (TNF) and TNF receptor family members in the mouse and human. *J Biol Chem*. 2006; 281(20): 13964-71
234. Fernández-Laso V, Sastre C, Valdivielso JM, Fernández E, Martín-Ventura JL, Egido J, Blanco-Colio LM. Soluble TWEAK levels predict the presence of carotid atherosclerotic plaques in subjects free from clinical cardiovascular diseases. *Atherosclerosis*. 2015; 239(2): 358-63
235. Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Ortiz A. TWEAK, a multifunctional cytokine in kidney injury. *Kidney Int*. 2011; 80(7): 708–18
236. Ortiz A, Sanz AB, Muñoz García B, Moreno JA, Sánchez Niño MD, Martín-Ventura JL, et al. Considering TWEAK as a target for therapy in renal and vascular injury. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2009; 20(3): 251–8

237. Burkly LC, Michaelson JS, Zheng TS. TWEAK/Fn14 pathway: an immunological switch for shaping tissue responses. *Immunol Rev.* 2011; 244(1): 99-114
238. Saitoh T, Nakayama M, Nakano H, Yagita H, Yamamoto N, Yamaoka S. TWEAK induces NF-kappaB2 p100 processing and long lasting NF-kappaB activation. *J Biol Chem.* 2003; 278(38): 36005-12
239. Kim SH, Lee WH, Kwon BS, Oh GT, Choi YH, Park JE. Tumor necrosis factor receptor superfamily 12 may destabilize atherosclerotic plaques by inducing matrix metalloproteinases. *Jpn Circ J.* 2001; 65(2): 136-8
240. Pamukcu B, Lip GY, Shantsila E The nuclear factor--kappa B pathway in atherosclerosis: a potential therapeutic target for atherothrombotic vascular disease. *Thromb Res.* 2011; 128(2): 117-23
241. Donohue PJ, Richards CM, Brown SA, Hanscom HN, Buschman J, Thangada S, Hla T, Williams MS, Winkles JA. TWEAK is an endothelial cell growth and chemotactic factor that also potentiates FGF-2 and VEGF-A mitogenic activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(4): 594-600
242. Whitsett TG, Cheng E, Inge L, Asrani K, Jameson NM, Hostetter G, Weiss GJ, Kingsley CB, Loftus JC, Bremner R, Tran NL, Winkles JA. Elevated expression of Fn14 in non-small cell lung cancer correlates with activated EGFR and promotes tumor cell migration and invasion. *Am J Pathol.* 2012; 181(1): 111-20
243. Mustonen E, Säkkinen H, Tokola H, Isopoussu E, Aro J, Leskinen H, Ruskoaho H, Rysä J. Tumour necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and its receptor Fn14 during cardiac remodelling in rats. *Acta Physiol (Oxf).* 2010; 199(1): 11-22
244. Justo P, Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Winkles JA, Lorz C, Egido J, Ortiz A. Cytokine cooperation in renal tubular cell injury: the role of TWEAK. *Kidney Int.* 2006; 70(10): 1750-8
245. Jain M, Jakubowski A, Cui L, Shi J, Su L, Bauer M, Guan J, Lim CC, Naito Y, Thompson JS, Sam F, Ambrose C, Parr M, Crowell T, Lincecum JM, Wang MZ, Hsu



- YM, Zheng TS, Michaelson JS, Liao R, Burkly LC. A novel role for tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) in the development of cardiac dysfunction and failure. *Circulation*. 2009; 119(15): 2058-68
246. Chao DT, Su M, Tanlimco S, Sho M, Choi D, Fox M, Ye S, Hsi ED, Durkin L, Yin J, Zhang Y, Kim H, Starling GC, Culp PA. Expression of TweakR in breast cancer and preclinical activity of enavatuzumab, a humanized anti-TweakR mAb. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013; 139(2): 315-25
247. Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Carrasco S, Manzarbeitia F, Ruiz-Andres O, Selgas R, Ruiz-Ortega M, Gonzalez-Enguita C, Egido J, Ortiz A. Inflammatory cytokines and survival factors from serum modulate tweak-induced apoptosis in PC-3 prostate cancer cells. *PLoS One*. 2012; 7(10): e47440.
248. Zhou H, Ekmekcioglu S, Marks JW, Mohamedali KA, Asrani K, Phillips KK, Brown SA, Cheng E, Weiss MB, Hittelman WN, Tran NL, Yagita H, Winkles JA, Rosenblum MG. The TWEAK receptor Fn14 is a therapeutic target in melanoma: immunotoxins targeting Fn14 receptor for malignant melanoma treatment. *J Invest Dermatol*. 2013; 133(4): 1052-62
249. Thomsen JH, Etzerodt A, Svendsen P, Moestrup SK. The haptoglobin-CD163-heme oxygenase-1 pathway for hemoglobin scavenging. *Oxid Med Cell Longev*. 2013; 2013: 523-652
250. Zwadlo G, Voegeli R, Schultze, Osthoff K, Sorg C. A mAb to a novel differentiation antigen on human macrophages associated with the down-regulatory phase of the inflammatory process. *Exp Cell Biol*. 1987; 55: 295–304
251. Ritter M, Buechler C, Langmann T, Schmitz G. Genomic organization and chromosomal localization of the human CD163 (M130) gene: a member of the scavenger receptor cysteine-rich superfamily. *Biochem Biophys Res Comm*. 1999; 260: 466–74
252. Van Gorp H, Delputte PL, Nauwynck HJ. Scavenger receptor CD163, a Jack-of-all-trades and potential target for cell-directed therapy. *Molecular Immunology*. 2010; 47(7-8): 1650–60

253. Moller HJ, Peterslund NA, Graversen JH, Moestrup SK. Identification of the hemoglobin scavenger receptor/CD163 as a natural soluble protein in plasma. *Blood*. 2002; 99: 378-80
254. Matsushita N, Kashiwagi M, Wait R, Nagayoshi R, Nakamura M, Matsuda T, Hogger P, Guyre PM, Nagase H, Matsuyama T. Elevated levels of soluble CD163 in sera and fluids from rheumatoid arthritis patients and inhibition of the shedding of CD163 by TIMP-3. *Clin Exp Immunol*. 2002; 15: 156-61
255. Pulford K, Micklethwait K, Law ASK, Mason DY. CD163 (M130 antigen) Workshop Panel report. In: Kishimoto T, editor; Kikutani H, editor; Borne von dem AEGK, editor; Goyert AM, editor; Miyasaka M, editor; Moretta L, editor; Okumura K, editor; Shaw S, editor; Springer TA, editor; Sugamura K, editor; Zola H, editor. *Leukocyte Typing IV: White Cell Differentiation Antigens*. New York: Garland Publishing, Inc.; 1997. pp.1089-91.
256. Sulahian TH, Hogger P, Wahner AE et al. Human monocytes express CD163, which is upregulated by IL-10 and identical to p155. *Cytokine*. 2000; 12: 1312-21
257. Weaver LK, Pioli PA, Wardwell K, Vogel SN, Guyre PM. Up-regulation of human monocyte CD163 upon activation of cell-surface Toll-like receptors. *J Leukoc Biol*. 2007; 81: 663-71
258. Hintz KA, Rassias AJ, Wardwell K, Moss ML, Morganelli PM, Pioli PA, Givan AL, Wallace PK, Yeager MP, Guyre PM. Endotoxin induces rapid metalloproteinase-mediated shedding followed by up-regulation of the monocyte hemoglobin scavenger receptor CD163. *J Leukoc Biol*. 2002; 72: 711-7
259. Calvert JG, Slade DE, Shields SL, Jolie R, Mannan RM, Ankenbauer RG, Welch S-KW. CD163 Expression Confers Susceptibility to Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Viruses. *J Virol*. 2007; 81: 7371-9
260. Kneidl J, Löffler B, Erat MC, Kalinka J, Peters G, Roth J, Barczyk K. Soluble CD163 promotes recognition, phagocytosis and killing of *Staphylococcus aureus* via binding of specific fibronectin peptides. *Cell Microbiol*. 2012; 14: 914-36

261. Baeten D, Møller HJ, Delanghe J, Veys EM, Moestrup SK, De Keyser F. Association of CD163+ macrophages and local production of soluble CD163 with decreased lymphocyte activation in spondylarthropathy synovitis. *Arthritis and Rheumatism*. 2004; 50(5): 1611-23
262. Van Gorp H, Delputte PL, Nauwynck HJ. Scavenger receptor CD163, a Jack-of-all-trades and potential target for cell-directed therapy. *Mol. Immunol*. 2010; 47: 1650-60
263. Aristoteli LP, Møller HJ, Bailey B, Moestrup SK, Kritharides L. The monocytic lineage specific soluble CD163 is a plasma marker of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2006; 184: 342-7
264. Daly A, Walsh C, Feighery C, O'Shea U, Jackson J, Whelan A. Serum levels of soluble CD163 correlate with the inflammatory process in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24: 553-9
265. Greisen SR, Møller HJ, Stengaard-Pedersen K, Hetland ML, Hørslev-Petersen K, Jørgensen A, Hvid M, Deleuran B. Soluble macrophage-derived CD163 is a marker of disease activity and progression in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29: 689-92
266. Hiraoka A, Horiike N, Akbar SMF, Michitaka K, Matsuyama T, Onji M. Soluble CD163 in patients with liver diseases: very high levels of soluble CD163 in patients with fulminant hepatic failure. *J Gastroenterol*. 2005; 40: 52-6
267. Kusi KA, Gyan BA, Goka BQ, Doodoo D, Obeng-Adjei G, Troye-Blomberg M, Akanmori BD, Adjimani JP. Levels of soluble CD163 and severity of malaria in children in Ghana. *Clin Vaccine Immunol*. 2008; 15: 1456-60
268. Møller HJ, Moestrup SK, Weis N, Wejse C, Nielsen H, Pedersen SS, Attermann J, Nexø E, Kronborg G. Macrophage serum markers in pneumococcal bacteremia: prediction of survival by soluble CD163. *Crit Care Med*. 2006;34:2561-6

269. Nakayama W, Jinnin M, Makino K, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H. Serum levels of soluble CD163 in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2012; 32: 403-7
270. Schaer DJ, Schleiffenbaum B, Kurrer M, Imhof A, Bächli E, Fehr J, Moller HJ, Moestrup SK, Schaffner A. Soluble hemoglobin-haptoglobin scavenger receptor CD163 as a lineage-specific marker in the reactive hemophagocytic syndrome. *Eur J Haematol.* 2005; 74: 6-10
271. Axelsson J, Møller HJ, Witasz A, Qureshi AR, Carrero JJ, Heimbürger O, Bárány P, Alvestrand A, Lindholm B, Moestrup SK, Stenvinkel P. Changes in fat mass correlate with changes in soluble sCD163, a marker of mature macrophages, in patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48: 916-25
272. Moller HJ, Frikke-Schmidt R, Moestrup SK, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A. Serum soluble CD163 predicts risk of type 2 diabetes in the general population. *Clin Chem.* 2011; 57: 291-7
273. Sporrer D, Weber M, Wanninger J, Weigert J, Neumeier M, Stögbauer F, Lieberer E, Bala M, Kopp A, Schäffler A. Adiponectin downregulates CD163 whose cellular and soluble forms are elevated in obesity. *Eur J Clin Invest.* 2009; 39: 671-9
274. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann KG, Landewé R, Maksymowych W, van der Heijde D. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 Suppl 2: 1-44
275. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46
276. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization: World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83

277. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2016; 8: 15-20
278. TEMD Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu. Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2016; 2: 14-18
279. TEMD Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2016; 3: 11-17
280. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. For the committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography Recommendation regarding quantitation in M-mode echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83
281. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ayan T. Feigenbaum's Echocardiography, 6th Ed. Lippincotts Williams&Wilkins. 2005: 355-6
282. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1996; 74: 1399-1406
283. Pasceri V, Yeh E T. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation*. 1999; 100 (21): 2124-6
284. Paakkanen R, Lokki ML, Seppänen M, Tierala I, Nieminen MS, Sinisalo J. Proinflammatory HLA-DRB1\*01-haplotype predisposes to ST-elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2012; 221(2): 461-6
285. Karczewski KJ, Dudley JT, Kukurba KR, Chen R, Butte AJ, Montgomery SB, Snyder M. Systematic functional regulatory assessment of disease-associated variants. *Proc. Natl Acad. Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110(23): 9607-12
286. Swanberg M, Lidman O, Padyukov L, Eriksson P, Akesson E, Jagodic M, Lobell A, Khademi M, Börjesson O, Lindgren CM, Lundman P, Brookes AJ, Kere J, Luthman H, Alfredsson L, Hillert J, Klareskog L, Hamsten A, Piehl F, Olsson T. MHC2TA is associated with differential MHC molecule expression and susceptibility to

rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and myocardial infarction. *Nat Genet.* 2005; 37(5): 486-94

287. Lahiri M, Luben RN, Morgan C, Bunn DK, Marshall T, Lunt M, Verstappen SM, Symmons DP, Khaw KT, Wareham N, Bruce IN. Using lifestyle factors to identify individuals at higher risk of inflammatory polyarthritis (results from the European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk and the Norfolk Arthritis Register (the EPIC-2-NOAR Study). *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(1): 219-26
288. Shimane K, Kochi Y, Yamada R, Okada Y, Suzuki A, Miyatake A, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. A single nucleotide polymorphism in the IRF5 promoter region is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(3): 377-83
289. Chen Y, Dawes P T, Packham J C, Matthey DL. Interaction between smoking and polymorphism in the promoter region of the VEGFA gene is associated with ischemic heart disease and myocardial infarction in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2011; 38: 802–9
290. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, Gregson J, Willeit P, Gorman DN, Gao P, Saleheen D, Rendon A, Nelson CP, Braund PS, Hall AS, Chasman DI, Tybjaerg-Hansen A, Chambers JC, Benjamin EJ, Franks PW, Clarke R, Wilde AA, Trip MD, Steri M, Witteman JC, Qi L, van der Schoot CE, de Faire U, Erdmann J, Stringham HM, Koenig W, Rader DJ, Melzer D, Reich D, Psaty BM, Kleber ME, Panagiotakos DB, Willeit J, Wennberg P, Woodward M, Adamovic S, Rimm EB, Meade TW, Gillum RF, Shaffer JA, Hofman A, Onat A, Sundström J, Wassertheil-Smoller S, Mellström D, Gallacher J, Cushman M, Tracy RP, Kauhanen J, Karlsson M, Salonen JT, Wilhelmsen L, Amouyel P, Cantin B, Best LG, Ben-Shlomo Y, Manson JE, Davey-Smith G, de Bakker PI, O'Donnell CJ, Wilson JF, Wilson AG, Assimes TL, Jansson JO, Ohlsson C, Tivesten Å, Ljunggren Ö, Reilly MP, Hamsten A, Ingelsson E, Cambien F, Hung J, Thomas GN, Boehnke M, Schunkert H, Asselbergs FW, Kastelein JJ, Gudnason V, Salomaa V, Harris TB, Kooner JS, Allin KH, Nordestgaard BG, Hopewell JC, Goodall AH, Ridker PM, Hólm H, Watkins H, Ouwehand WH,

- Samani NJ, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Harari O, Danesh J. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet* 2012; 379(9822): 1205–13
291. Giles JT, Post WS, Blumenthal RS, Polak J, Petri M, Gelber AC, Szklo M, Bathon JM. Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 3216-25
292. Nagata-Sakurai M, Inaba M, Goto H, Kumeda Y, Furumitsu Y, Inui K, Koyama H, Emoto M, Ishimura E, Shoji T, Nishizawa Y. Inflammation and bone resorption as independent factors of accelerated arterial wall thickening in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(11): 3061-7
293. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 1997; 24: 445–51
294. van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8(5): R151
295. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alén J, Hørslev-Petersen K, Luukkainen RK, Combe B, Burmester GR, Devlin J, Ferraccioli G, Morelli A, Hoekstra M, Majdan M, Sadkiewicz S, Belmonte M, Holmqvist AC, Choy E, Tunc R, Dimic A, Bergman M, Toloza S, Pincus T; QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10(2): R30.
296. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(1): 70-5
297. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term

- treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82(6): 407-13
298. Heiss G, Sharett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C, for the ARIC Investigators. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol*. 1991; 134: 250–6
  299. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett R, Howard G, Barnes RW, Rosamond W, Crow RS, Rautaharju PM, Heiss G, for the ARIC Study Group. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. *Stroke*. 1995; 26: 386–91
  300. Bots ML, Hofman A, de Jong PTVM, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness as an indicator of atherosclerosis at other sites of the carotid artery: the Rotterdam Study. *Ann Epidemiol*. 1996; 6: 147–53
  301. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med*. 1994; 236: 567–53
  302. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J*. 1992; 13(8): 1040-5
  303. Liang YL, Shiel LM, Teede H, Kotsopoulos D, McNeil J, Cameron JD, McGrath BP. Effects of blood pressure, smoking, and their interaction on carotid artery structure and function. *Hypertension*. 2001; 37: 6–11
  304. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol*. 2000; 130: 963–74
  305. van Kuijk AW, Wijbrandts CA, Vinkenoog M, Zheng TS, Reedquist KA, Tak PP. TWEAK and its receptor Fn14 in the synovium of patients with rheumatoid arthritis compared to psoriatic arthritis and its response to tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(1): 301-4



306. Kowal-Bielecka O, Bielecki M, Guiducci S, Trzcinska-Butkiewicz B, Michalska-Jakubus M, Matucci-Cerinic M, Brzosko M, Krasowska D, Chyczewski L, Kowal K. High serum sCD163/sTWEAK ratio is associated with lower risk of digital ulcers but more severe skin disease in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15(3): R69
307. Fick A, Lang I, Schäfer V, Seher A, Trebing J, Weisenberger D, Wajant H. Studies of binding of tumor necrosis factor (TNF)-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) to fibroblast growth factor inducible 14 (Fn14). *The Journal of biological chemistry.* 2012; 287(1): 484–95
308. Depairon M, Tutta P, van Melle G, Hayoz D, Kappenberger L, Darioli R. Thickness of carotid and femoral arteries in subjects aged 20 to 60 years and without cardiovascular risk factors. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000; 93: 721-6
309. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Increased common carotid intima-media thickness: adaptive response or a reflection of atherosclerosis? findings from the Rotterdam Study. *Stroke.* 1997; 28: 2442–7
310. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, Nagata M, Henmi Y, Furumitsu Y, Ishimura E, Inui K, Yutani Y, Miki T, Shoji T, Nishizawa Y. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 1489–97
311. Carotti M, Salaffi F, Mangiacotti M, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: the role of high-resolution B mode ultrasound in the measurement of the arterial intima-media thickness. *Reumatismo* 2007; 59: 38–49